doi: 10.18484/2305-0047.2019.2.212

С.А. СУШКОВ, Е.И. ЛЕБЕДЕВА, О.Д. МЯДЕЛЕЦ

ПЕРИЦИТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК НЕОАНГИОГЕНЕЗА

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск,

Республика Беларусь

Анализ научной литературы показал, что исследователи в области регенеративной медицины считают перициты перспективной терапевтической мишенью. Однако существует еще слишком много проблем, требующих тщательного изучения. Одна из основных задач – идентификация перицитов. Несмотря на многочисленные попытки панель молекулярных маркеров остается неразработанной. Все используемые для идентификации перицитов маркеры по своей экспрессии являются динамичными. Возможно, это связано с этапами дифференцировки перицитов, особенностью строения ткани, патологическим состоянием, иерархией сосудов и стадией их развития. Актуальной проблемой остается установление источника развития перицитов и понимание процессов, которые управляют их дифференцировкой. Механизм дифференцировки перицитов в миофибробласты, остеобласты, адипоциты, хондроциты, гладкие миоциты и макрофаги остается недостаточно изученным и дискуссионным. Нет единого мнения по поводу гетерогенности перицитов. Это является предметом дальнейших исследований, направленных на доказательство неоднородности перицитов с точки зрения морфологии и функции вдоль сосудистого русла, количественное определение различий в экспрессии маркеров у разных подтипов перицитов и разработку номенклатуры. Особый интерес представляет определение фенотипических различий между перицитами при ангиогенезе и зрелых сосудов. Это необходимо для понимания функций перицитов в микроциркуляторном русле. Важным направлением является детальное изучение сигнальных путей, участвующих в регуляции сложных взаимодействий между перицитами и эндотелиоцитами. Это позволит не только расширить представления о патогенезе, но и внедрить в практическую медицину новые методы лечения.

Ключевые слова: перициты, морфология, происхождение, маркеры, сигнальные пути, роль в патологических процессах

The scientific literature analysis has shown that researchers in the field of regenerative medicine consider pericytes to be a promising therapeutic target. However, there are still too many problems that require thorough investigations. One of the main tasks is the identification of pericytes. Despite numerous attempts, the molecular marker panel remains undeveloped. All markers which are used to identify pericytes are dynamic in their expression. This may be related to the stages of pericyte differentiation, peculiarities of the tissue structure, the pathological state, the hierarchy of the vessels and the stage of their development. The identification of the source of pericyte development and understanding of the processes governing their differentiation remain the problem of current interest. The mechanism of pericyte differentiation into myofibroblasts, osteoblasts, adipocytes, chondrocytes, smooth myocytes and macrophages remains insufficiently studied and debatable. There is no consensus about pericyte heterogeneity. This is the subject of further research aimed at proving pericyte heterogeneity in terms of morphology and function along the blood vessels; quantitative determination of differences in the expression of markers in different pericyte subtypes and the development of the nomenclature. The determination of phenotypic differences between pericytes during angiogenesis and in mature vessels is of particular interest. This is necessary to understand the functions of pericytes in the microvasculature. An important direction is the detailed study of signaling pathways involved in the regulation of complex interactions between pericytes and endothelial cells. This will not only expand the understanding of the pathogenesis, but also will allow introducing new methods of treatment into practical medicine.

Keywords: pericytes, morphology, origin, markers, signaling pathways, role in pathological processes

Novosti Khirurgii. 2019 Mar-Apr; Vol 27 (2): 212-221
Pericytes as a Potential Source of Neoangiogenesis
S.A. Sushkou, E.I. Lebedeva, O.D. Myadelets

The articles published under CC BY NC-ND license

Введение

Впервые перициты описал немецкий анатом и гистолог K.J. Eberth в 1871 году [1]. Спустя 2 года они вновь были открыты французским физиологом и анатомом C-M.B. Rouget, который определил их как популяцию сократительных клеток, окружающих мелкие кровеносные сосуды [2, 3]. В 1923 году немецкий анатом и гистолог K.W. Zimmermann назвал их клетками Руже и ввел термин «перициты», ссылаясь на их расположение в непосредственной близости от эндотелиальных клеток [4, 5, 6]. Перициты известны более 150 лет, но до сих пор их происхождение, идентификация, гетерогенность, роль в патологических процессах и возможность использования как источника прогениторных клеток для восстановления тканей активно дискутируются [2, 5, 6].

Цель – обобщение имеющихся научных

данных в области изучения перицитов, определение проблем и перспектив их дальнейшего изучения и использования в регенеративной медицине.

Морфология, локализация и функции перицитов

В современном классическом описании перициты формируют второй клеточный слой в капиллярах и посткапиллярах (посткапиллярные или «перицитарные» венулы), характеризуются периэндотелиальной локализацией, отростчатой формой и многочисленными контактами с эндотелиоцитами [6, 7]. Обнаружение перицитов и перицитоподобных клеток в интиме крупных артерий и вен опровергает традиционное представление об их локализации и доказывает важную роль этих клеток в патогенезе атеросклероза. Предполагают, что перициты стимулируют рост и васкуляризацию атеросклеротических бляшек, участвуют в ремоделировании сосудов и кальцификации. Понимание роли перицитов в патогенезе атеросклероза позволит внедрить в практическую медицину новые методы лечения [8, 9, 10].

Часто в исследованиях в связи с периэндотелиальным расположением перициты путают с гладкими миоцитами [6, 11]. Ряд исследователей называют эти две клеточные популяции муральными клетками и считают, что они имеют мезенхимное происхождение, обладая некоторыми общими свойствами и функциями. Они обеспечивают стабильность сосудов за счет N-кадгерин-адгезивных контактов с эндотелиоцитами, секретируя ряд факторов, подавляющих их пролиферацию [12, 13]. Однако до сих пор неизвестно, являются ли данные клетки фенотипически вариантом одной популяции клеток или происходят из разных источников.

Взаимодействие между перицитами и эндотелиоцитами происходит с помощью прямых контактов (щелевые, фокальные и пальцевидные) и сигнальных путей. Предположительно, два разных типа сосудистых клеток связаны между собой не только по всей длине одного сосуда, но и со всеми сосудами в сосудистой сети [14, 15]. Щелевые межклеточные соединения не несут механической нагрузки; их основная функция – коммуникация между клетками с помощью белков коннексинов для перемещения ионов, небольших молекул и быстрого, хорошо скоординированного ответа. Фокальные контакты задействованы во многих сигнальных путях клетки, участвуют в передаче механического напряжения и обеспечивают прикрепление клеток к внеклеточному матриксу. Основными связующими белками данных контактов являются трансмембранные белки интегрины. Пальцевидные соединения (интердигитации) обеспечивают прочное механическое связывание, межклеточный обмен веществ и увеличивают площадь межклеточных взаимодействий. Благодаря тесным контактам два вида клеток влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга. Количество перицит-эндотелиальных взаимодействий может варьироваться между различными тканями [6].

Анализ работ, выполненных in vitro, показал, что перицит-эндотелиальное взаимодействие регулирует образование базальной мембраны. Во время развития сосудистой системы перициты катализируют отложение белков мембраны, включая коллаген IV, ламинин и фибронектин. После завершения процесса образования они синтезируют тканевой ингибитор металлопротеиназу-3, предотвращая протеолиз матриксных белков [16]. Взаимосвязь между перицитами и базальной мембраной трудно увидеть в эмбриональной ткани и при патологических процессах, когда активен ангиогенез и базальная мембрана находится в состоянии синтеза. В эти периоды различие между перицитами и другими периваскулярными клетками является особенно проблематичным [15].

Плотность перицитов и поверхность сосуда, которая ими покрыта, варьирует между различными органами. Сосудистое русло нервной системы считается наиболее покрытым перицитами (соотношение между эндотелиоцитами и перицитами равно 1:1-3:1 с приблизительно 30%-ным обхватом последними поверхности сосуда) [17]. Перициты являются одним из компонентов гематоэнцефалического барьера. Они поддерживают целостность сосуда и выполняют защитную функцию. Поэтому неудивительно, что самая высокая плотность перицитов в организме наблюдается в нервной ткани. Для скелетной мышечной ткани человека в единичных публикациях описаны значительно более низкие показатели соотношения эндотелия к перициту (100:1). Такие данные могут быть поставлены под сомнение, поскольку в более поздних исследованиях в этой мышечной ткани установлены более высокие соотношения данных клеток [18]. Согласно исследованиям последних лет, в норме количественные отношения эндотелиоцита к перициту варьируют от 1:1-10:1, а обхват перицитами поверхности сосуда колеблется от 70% до 10% [19]. Вероятно, эти различия положительно коррелируют со строением гематопаренхиматозного барьера, пролиферацией эндотелиоцитов и диаметром

сосудов. Снижение плотности и обхвата перицитами сосудов вызывает нейродегенеративные заболевания, неконтролируемый ангиогенез при диабетической ретинопатии и увеличивает метастатический потенциал опухоли [20]. Определение механизмов, регулирующих данные процессы, имеет решающее значение для понимания патогенеза сосудистых осложнений.

Согласно литературным данным, в настоящее время не известно ни одного маркера, который можно было бы использовать для однозначной идентификации перицитов. Трудности идентификации связаны с тем, что PDGFR-β (рецептор к тромбоцитарному фактору роста β), α-SMA (α-гладкомышечный актин), NG2 (нервный/глиальный антиген 2 протеогликан), CD146, CD13, CD34 и нестин, которые экспрессируют перициты, являются распространенными маркерами среди других клеток организма. Все используемые для идентификации перицитов маркеры по своей экспрессии являются динамичными. NG2 и α-SMA преимущественно экспрессируются зрелыми перицитами, в то время как PDGFR-β – перицитарными прогениторными клетками. Возможно, это связано с этапами дифференцировки перицитов, особенностью строения ткани, патологическим состоянием, иерархией сосудов и стадией их развития [21]. Например, RGS5 активно экпрессируется перицитами только при развитии опухоли и ремоделировании сосудистой системы. Список маркеров с каждым годом увеличивается, но до сих пор идентификация этих клеток основывается на локализации, морфологии и экспрессии лишь нескольких маркеров [22].

Установлено, что мезенхимные стволовые клетки (МСК) и перициты экспрессируют некоторые общие маркеры. При исследовании сосудистой системы головного мозга после инсульта были выделены α-SMA+ перициты (вероятно, они поддерживают структурную целостность стенки сосуда) и α-SMA- перициты, которые предположительно обладают регенерирующим МСК-подобным фенотипом [23]. Интересен тот факт, что перициты, расположенные в стенке микрососуда, представляют собой неактивную форму клеток. При определенных условиях они способны трансформироваться в клетки, реализующие потенциал МСК, и мигрировать в «зону интереса» совместно с почкой роста капилляра. Результаты электронномикроскопического исследования регенерации кожной раны выявили, что миграции клеток предшествует их пролиферация еще в составе стенки капилляра. Это приводит к стимуляции ангиогенеза и размножению клеток, обладающих МСК-подобным потенциалом.

Исследователи в области регенеративной медицины называют перициты перспективной терапевтической мишенью. Однако применение их в клеточной терапии требует всестороннего и детального изучения. Потенциал дифференцировки перицитов обширен и напрямую зависит от происхождения и окружающей микросреды. Существует много наблюдений, касающихся пластичности данных клеток. Они могут дифференцироваться в миофибробласты, остеобласты, адипоциты, хондроциты, гладкие миоциты и макрофаги [24].

Недавние исследования показали существование периваскулярной ниши для МСК костного мозга и пульпы зуба. Предположительно, МСК могут быть выделены из периваскулярных ниш большинства, а возможно, и всех органов. Растущее число исследований демонстрирует, что в сосудистых нишах находятся гематопоэтические и нервные резидентные стволовые клетки. Нельзя исключать влияние кровеносной и нервной систем друг на друга, и их согласованное функционирование. В литературе на данную тему публикации немногочисленны. Известно, что tip- или «концевая» клетка (эндотелиоцит, локализующийся на конце сосуда) с помощью филоподий тестирует микроокружение и направляет миграцию следующих за ней эндотелиоцитов и рост сосуда и ведет себя подобно конусу роста аксона. Аксоны и tip-клетки используют одни и те же молекулы для тестирования микроокружения, включая Ephrin (эфрины), NRPs (нейролипины), Plexin-D1 (плексины) и другие. Одни и те же факторы стимулируют рост как сосудов, так и нервов [VEGF (фактор роста эндотелия), TGF-α (трансформирующий фактор роста α), BDNF (нейротрофический фактор мозга), IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1)] [25, 26].

Во время эмбрионального развития роль сосудистой системы выходит далеко за рамки простого снабжения питательными веществами и кислородом. Поэтому, возможно, сосудистая сеть взрослого человека содержит стволовые клетки, которые также активно участвуют в развитии тканей. Исследования по регенерации печени указывают на активную роль эндотелиальных и звездчатых клеток (перициты печени) в пролиферации гепатоцитов. Во время заживления переломов костей инвазирующая в место повреждения сосудистая сеть тесно связана с остеобластами. Кроме того, было показано, что перициты кожи человека усиливают регенеративную способность дермы человека за счет экспрессии ламинина-5. Остается нерешенным вопрос, все ли перициты обладают потенциалом стволовых и/или прогениторных клеток [22, 24].

Анализ литературных данных дает основание предположить существование нескольких подтипов перицитов [27]. На основании экспрессии Nestin-GFP в скелетной мышечной ткани были идентифицированы перициты 1-го Nestin-GFP−/NG2-DsRed+ и 2-го Nestin-GFP+/NG2-DsRed+ типов. Клетки 1-го типа имели фибробластический потенциал, а 2-го − миогенный, нейрогенный и ангиогенный [28]. Более того, две разновидности перицитов в зависимости от их локализации в сосудах были выделены и в костном мозге. Перициты артериол экспрессировали высокие уровни Nestin-GFP, NG2 и не экспрессировали рецептор лептина, а синусоидных капилляров − низкие уровни Nestin-GFP, NG2 и высокие − лептина. Данные исследования подтверждают пластичность и гетерогенность перицитов. Присутствуют ли данные подтипы перицитов во время эмбриогенеза, остается неизвестным. Возможно, гетерогенность перицитов зависит от их естественного микроокружения, этапа ангиогенеза, иерархии сосуда и патологического процесса. Этот вопрос является предметом дальнейших исследований, направленных на: доказательство неоднородности перицитов с точки зрения морфологии и функции вдоль сосудистого русла (1); количественное определение различий в экспрессии маркеров у разных подтипов перицитов (2) и разработку номенклатуры (3) [29].

Перициты неоднородны не только по своему фенотипу и функциям, но и по происхождению [21, 27]. Установление источника развития перицитов и понимание процессов, которые управляют их дифференцировкой, − еще один центральный вопрос сосудистой биологии. В публикациях последних лет показано, что в головном мозге и тимусе перициты имеют нейроэктодермальное происхождение. В то же время перициты легких, сердца, печени и кишечника развиваются из мезотелия. В большинстве других органов перициты происходят из мезенхимы и гемопоэтических стволовых клеток. Недавние исследования показали, что перициты кожи в процессе развития имеют несколько источников: нервный гребень, эндотелий и гематопоэтические клетки [30, 31].

Сигнальные пути, участвующие в регуляции сложных взаимодействий между перицитами и эндотелиоцитами. Сигнальный путь PDGF-B/PDGFRβ

Ключевую роль в рекрутировании перицитов при формировании стенки сосудов играет PDGF-B (тромбоцитарный фактор роста B) [32]. Экспрессия PDGF-B не является однородной в развивающемся эндотелии. Высокий уровень отмечен в tip-клетках и развивающихся артериях, а более низкий − в венах. Однако важность дифференциальных уровней экспрессии PDGF-B в разных эндотелиальных клетках остается неопределенной. Предположительно, tip-клетка, комбинируя сигнальные пути, направляет миграцию следующих за ней эндотелиоцитов и рост сосуда. PDGF-B связывается с рецептором PDGFRβ-позитивных перицитов (или их предшественников), оказывает митогенное действие, направляет миграцию и включение их в стенку сосуда. Это ограничивает пролиферацию эндотелия и способствует стабилизации сформированных сосудов. В зрелых клетках эндотелия экспрессия рецептора PDGFRβ не обнаружена, следовательно, PDGF-B на них не воздействует. PDGFRβ экспрессируется в развивающихся гладких миоцитах, и, вероятно, PDGF-B оказывает на них такой же эффект, как и на перициты. У мышей, нокаутных по PDGF-B или PDGFRβ, количество перицитов снижено и это увеличивает проницаемость микрососудов. Важность передачи сигналов PDGF-B/PDGFRβ была продемонстрирована для перицитов сердца, легких и кишечника, тогда как рекрутирование перицитов печени и тимуса происходит независимо от PDGF-B/PDGFRβ [33, 34]. Возможно, эти различия связаны с фенотипической неоднородностью перицитов, микроокружением, патологическим процессом и с тем, что большинство исследований преимущественно сосредоточены на эмбриональном материале.

Сигнальный путь Ang/Tie2

Ang-1 (ангиопоэтин-1) экспрессируют перициты и гладкие миоциты, тогда как его основной рецептор, Tie2, преимущественно экспрессируется эндотелиоцитами. Экспрессия Tie2 была также выявлена на моноцитах, макрофагах и на некоторых перицитах, что потенциально усложняет картину клеточных взаимодействий. У мышей, нокаутных по Ang1 или Tie2, развиваются сердечно-сосудистые дефекты, и они погибают в период эмбрионального развития. Морфологический анализ показал отсутствие у эмбрионов периваскулярных клеток. У людей мутации гена Tie2 приводят к венозной мальформации, состоянию, связанному с очаговой потерей перицитов. Роль Ang/Tie2 в рекрутировании перицитов также подтверждается локальной сверхэкспрессией антагониста Ang1 Ang2 (ангиопоэтина-2). Ang2, экспрессируемый tip-клеткой (эндотелиаль-

ной клеткой), ингибирует фосфорилирование Tie2 в период эмбрионального развития, во взрослых тканях и в культивируемых эндотелиоцитах независимо от Ang1. Например, в культивируемых эндотелиоцитах и в отсутствие Ang1 Ang2 связывает эндотелиальный Tie2 и активирует путь PI3K/Akt, действующий как антогонист Tie2. В присутствии Ang1 Ang2 ингибирует Ang1-индуцированное фосфорилирование Tie2. Таким образом, путь Ang/Tie2 играет важную роль в регулировании ангиогенеза и проницаемости сосудов, но Ang1 и Ang2 оказывают различное влияние на функции эндотелиальных клеток в зависимости от условий моделей эксперимента. Механизмы передачи сигнала Ang1/Tie2 до сих пор остаются до конца неизученными [23, 35].

Сигнальный путь HB-EGF/ErbBs

Ряд исследований показывает, что путь HB-EGF (гепарин-связывающий эпидермальный фактора роста) через рецептор ErbBs необходим для развития сердечно-сосудистой системы. Было высказано также предположение, что HB-EGF защищает сосуды кишечника от потери перицитов после окклюзии брыжеечной артерии, возможно, путем индукции пролиферации перицитов и защиты клеток от окислительного стресса. При изучении роли HB-EGF в биологии перицитов методом in vitro было выявлено, что Ang1 усиливает экспрессию HB-EGF эндотелиоцитами и может способствовать рекрутированию перицитов. Анализ более сложных моделей ангиогенеза in vitro подтвердил важность экспрессии эндотелием HB-EGF для рекрутирования перицитов. Более того, комбинированное ингибирование PDGF-B и HB-EGF у эмбрионов мыши приводит к снижению рекрутирования перицитов, что позволяет предположить, что эти пути могут взаимодействовать [36, 37].

Сигнальный путь SDF-1α/ CXCR4

Другой путь, вовлеченный в рекрутирование перицитов, – это путь SDF-1α (стромальный фактор 1α) через рецептор CXCR4. SDF-1α способствует миграции перицитов in vitro и на модели опухоли in vivo. Исследование перекрестной связи с PDGF-B/PDGFRβ выявило, что экспрессия SDF-1α стимулируется PDGF-B. Предположительно, SDF-1α, действуя синергетически с цитокинами SCF и IL-3, влияет на созревание сосудов, включая рекрутирование перицитов и формирование базальной мембраны [38, 39].

Сигнальный путь Shh/Ptc

Исследования на эмбрионах мышей продемонстрировали роль передачи сигналов Shh в рекрутировании перицитов в сосудах спинного мозга. Shh принадлежит семейству Hedgehog, члены которого являются секретируемыми молекулами, действующими как локальные медиаторы через рецептор Ptc (Patched, трансмембранный белок). Роль Shh/Ptc в развитии перицитов напоминает роль PDGF-B/PDGFRb первичной капиллярной сети почки (мезангиальные клетки). По-видимому, в обоих органах перициты играют решающую роль в формировании специализированной капиллярной сети [40].

Сигнальный путь TGF-β

Эндотелиоциты, гладкие миоциты и перициты экспрессируют TGF-β (трансформирующий фактор роста-β) и рецепторы к нему. TGF-β экспрессируется в латентной форме, и его активация, по-видимому, требует взаимодействия между клетками. Таким образом, роль передачи сигналов TGF-β в развитии, поддержании и функционировании сосудов является весьма сложной и до конца не изученной [41]. Два различных TGF-β рецептора активин-подобная киназа 1 (Alk1) и активин-подобная киназа 5 (Alk5) – экспрессируются как в эндотелиоцитах, так и в перицитах и, по-видимому, оказывают противоположные эффекты. В мезенхимальных клетках активация Alk5 приводит к фосфорилированию Smad2/3, который ингибирует митоз, дифференцировку и пролиферацию, а активация Alk1 приводит к фосфорилированию Smad1/5 и оказывает противополжный эффект. Вероятно, в эндотелиоцитах передача сигнала имеет более сложный путь. Предположительно, Alk5 способствует созреванию сосудов, тогда как Alk1 обладает противоположным эффектом. Общий эффект TGF-β может зависеть от уровня экспрессии Alk1/5, а также от силы и продолжительности сигнала TGF-β. Передача сигналов Alk1 может доминировать на ранней стадии стимуляции TGF, приводя к пролиферации и миграции клеток, тогда как передача сигналов Alk5 доминирует позднее, что приводит к дифференцировке клеток и продукции внеклеточного матрикса [42, 43].

Роль перицитов в патологических процессах

Фиброз является распространенным патофизиологическим ответом многих тканей на хроническое повреждение. Основным типом

клеток при нем являются фибробласты, которые могут дифференцироваться в миофибробласты. В настоящее время известно несколько источников развития миофибробластов: фиброциты, эндотелиоциты и перициты. Роль перицитов как предшественников миофибробластов подтверждается исследованиями фиброгенеза печени, почек и системного склероза. В других исследованиях было выявлено, что удаление перицитов не уменьшает фиброз почек. Возможно, в этом исследовании сигнальные пути не индуцируют дифферецировку перицитов в миофибробласты. Это подчеркивает тот факт, что на функции перицитов и их гетерогенность влияет не только происхождение, но и микроокружение. Фиброзирующая активность перицитов и то, как на не влияет тканеспецифическое окружение, остаются изучеными не полностью. С возрастающим доказательством роли перицитов в фиброгенезе они могут стать потенциальной терапевтической мишенью [31, 44].

В настоящее время признана роль стромы в инициации, росте и прогрессировании опухоли. Это привело к пониманию того, что микроокружение влияет на терапевтический результат. Перициты являются обязательным компонентом стромы опухоли. На экспериментальной модели рака поджелудочной железы и у пациентов с колоректальным раком получены доказательства роли перицитов в прогресировании опухоли. Тем не менее, в отличие от других клеточных компонентов стромы, мало что известно об их происхождении, идентификации, рекрутировании и взаимодействии с другими стромальными или опухолевыми клетками. Вопрос об использовании перицитов как терапевтической мишени для лечения рака до сих пор остается без ответа [45, 46].

Уменьшение количества перицитов, изменения их фенотипа выявлены в микрососудах при диабетической ретинопатии и у пациентов с болезнью Альцгеймера. До сих пор механизм апоптоза клеток при данных патологических процессах до конца не понят [47].

Несмотря на то, что терапевтический потенциал и функции перицитов изучены недостаточно, доклинические исследования показывают положительный результат восстановления тканей после трансплантации перицитов при ишемии нижних конечностей, регенерации кожи и инфаркте миокарда. Перициты, выделенные из жировой ткани мыши, демонстрируют остеогенный потенциал и способствуют регенерации кости после повреждения. При этом исследователи предполагают, что перициты, выделенные из жировой ткани, предпочтительнее для трансплантации, чем МСК, выделенные из костного мозга. Эти предположения подтверждают исследования, проведенные на мышах с диабетической ретинопатией [48, 49, 50].

Заключение

Анализ научной литературы показал, что перициты являются клетками, изучение которых может иметь большое будущее, причем не только в теоретической, но и практической медицине. Несмотря на многочисленные попытки идентификации перицитов, панель молекулярных маркеров остается неразработанной. Нет единого мнения о происхождении этих клеток. Особый интерес представляет определение фенотипических различий между перицитами при ангиогенезе и зрелых сосудов. Это необходимо для понимания функций перицитов в микроциркуляторном русле. Детальное изучение сигнальных путей позволит не только расширить представления о патогенезе, но и внедрить в практическую медицину новые методы лечения. Весьма перспективным представляется исследование микровезикул, секретируемых перицитами. Важным направлением является изучение потенциала дифференцировки перицитов и возможностей их использования для регенеративной медицины.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом работы Витебского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell.* 2011 Aug;21(2):193-15. doi: 10.1016/j.devcel.2011.07.001
2. Berthiaume AA, Hartmann DA, Majesky MW, Bhat NR, Shih AY. Pericyte structural remodeling in cerebrovascular health and homeostasis. *Front Aging Neurosci.* 2018 Jul;10:210. doi: 10.3389/fnagi.2018.00210
3. Hartmann DA, Underly RG, Grant RI, Watson AN, Lindner V, Shih AY. Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice. *Neurophotonics.* 2015 Oct;2(4):041402. doi: 10.1117/1.NPh.2.4.041402
4. Klein D. The tumor vascular endothelium as decision maker in cancer therapy. *Front Oncol.* 2018 Sep;8:367. doi: 10.3389/fonc.2018.00367
5. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J*

Biomed Sci. 2018 Mar 9;25(1):21. doi: 10.1186/s12929-018-0423-7
6. Thomas HM, Cowin AJ, Mills1 SJ. The importance of pericytes in healing: wounds and other pathologies. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun;18(6):1129. Published online 2017 May 24. doi: 10.3390/ijms18061129
7. Feng J, Mantesso A, De Bari C, Nishiyama A, Sharpe PT. Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Apr 19;108(16):6503-8. doi: 10.1073/pnas.1015449108
8. Orekhov AN, Bobryshev YV, Chistiakov DA. The complexity of cell composition of the intima of large arteries: focus on pericyte-like cells. *Cardiovasc Res.* 2014 Sep 1;103(4):438-51. doi: 10.1093/cvr/cvu168
9. Mao Y, Liu X, Song Y, Zhai C, Zhang L. VEGF-A/VEGFR-2 and FGF-2/FGFR-1 but not PDGF-BB/PDGFR- play important roles in promoting immature and inflammatory intraplaque angiogenesis. *PLoS One.* 2018 Aug 20;13(8):e0201395. doi: 10.1371/journal.pone.0201395
10. Schrimpf C, Koppen T, Duffield JS, Boer U, David S, Ziegler W, Haverich A, Teebken OE, Wilhelmi M. TIMP3 is regulated by pericytes upon shear stress detection leading to modified endothelial cell response. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Oct;54(4):524-33. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.002
11. Murray IR, Baily JE, Chen WCW, Dar A, Gonzalez ZN, Jensen AR, Petrigliano FA, Deb A, Henderson NC. Skeletal and cardiac muscle pericytes: functions and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2017 Mar;171:65-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.005
12. Kumar A, D'Souza SS, Moskvin OV, Toh H, Wang B, Zhang J, Swanson S, Guo LW, Thomson JA, Slukvin II. Specification and diversification of pericytes and smooth muscle cells from mesenchymoangioblasts. *Cell Rep.* 2017 May 30;19(9):1902-16. doi: 10.1016/j
13. Chen Q, Zhang H, Liu Y, Adams S, Eilken H, Stehling M, Corada M, Dejana E, Zhou B, Adams RH. Endothelial cells are progenitors of cardiac pericytes and vascular smoothmuscle cells. *Nat Commun.* 2016 Aug 12;7:12422. doi: 10.1038/ncomms12422
14. Díaz-Flores L, Gutierrez R, Madrid JF, Varela H, Valladares F, Acosta E, Martín-Vasallo P, Díaz-Flores LJr. Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histol Histopathol.* 2009 Jul;24(7):909-69. doi: 10.14670/HH-24.909
15. Navarro P, Ruco L, Dejana E. Differential localization of VE- and N-cadherins in human endothelial cells: VE-cadherin competes with N-cadherin for junctional localization. *J Cell Biol.* 1998 Mar 23;140(6):1475-84. doi: 10.1083/jcb.140.6.1475
16. Ivanova EA, Orekhov AN. Cellular model of atherogenesis based on pluripotent vascular wall pericytes. *Stem Cells Int.* 2016;2016:7321404. doi: 10.1155/2016/7321404
17. Crislip GR, O'Connor PM, Wei Q, Sullivan JC. Vasa recta pericyte density is negatively associated with vascular congestion in the renal medulla following ischemia reperfusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Nov 1;313(5): F1097-F1105. doi: 10.1152/ajprenal.00261.2017
18. Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest.* 2010 Jan;120(1):11-19. doi: 10.1172/JCI40373
19. Goodall EF, Wang C, Simpson JE, Baker DJ, Drew DR, Heath PR, Saffrey MJ, Romero IA, Wharton SB. Age-associated changes in the blood-brain barrier: comparative studies in human and mouse. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018 Apr;44(3):328-40. doi: 10.1111/nan.12408
20. Chung YR, Choi JA, Koh JY, Yoon YH. Ursodeoxycholic acid attenuates endoplasmic reticulum stress-related retinal pericyte loss in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1763292. doi: 10.1155/2017/1763292
21. Yamazaki T, Mukouyama YS. Tissue specific origin, development, and pathological perspectives of pericytes. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Jun 27;5:78. doi: 10.3389/fcvm.2018.00078
22. Birbrair A, Borges IDT, Gilson Sena IF, Almeida GG, da Silva Meirelles L, Gonçalves R, Mintz A, Delbono O. How Plastic Are pericytes? *Stem Cells Dev.* 2017 Jul 15;26(14):1013-19. doi: 10.1089/scd.2017.0044
23. Attwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Feb;36(2):451-55. doi: 10.1177/0271678X15610340
24. Esteves CL, Donadeu FX. Pericytes and their potential in regenerative medicine across species. *Cytometry A.* 2018 Jan;93(1):50-59. doi: 10.1002/cyto.a.23243
25. Tian X, Brookes O, Battaglia G. Pericytes from mesenchymal stem cells as a model for the blood-brain barrier. *Sci Rep.* 2017 Jan;7:39676. doi: 10.1038/srep39676
26. Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis.* 2017 May;20(2):185-204. doi: 10.1007/s10456-017-9552-y
27. Dias Moura Prazeres PH, Sena IFG, Borges IDT, de Azevedo PO, Andreotti JP, de Paiva AE, de Almeida VM, de Paula Guerra DA, Pinheiro Dos Santos GS, Mintz A, Delbono O, Birbrair A. Pericytes are heterogeneous in their origin within the same tissue. *Dev Biol.* 2017 Jul 1;427(1):6-11. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.05.001
28. Gautam J, Nirwane A, Yao Y. Laminin differentially regulates the stemness of type I and type II pericytes. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Feb 7;8(1):28. doi: 10.1186/s13287-017-0479-4
29. Birbrair A, Zhang T, Files DC, Mannava S, Smith T, Wang ZM, Messi ML, Mintz A, Delbono O. Type-1 pericytes accumulate after tissue injury and produce collagen in an organ-dependent manner. *Stem Cell Res Ther.* 2014 Nov 6;5(6):122. doi: 10.1186/scrt512
30. Krishna Priya S, Nagare RP, Sneha VS, Sidhanth C, Bindhya S, Manasa P, Ganesan TS. Tumour angiogenesis-origin of blood vessels. *Int J Cancer.* 2016 Aug 15;139(4):729-35. doi: 10.1002/ijc.30067
31. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci.* 2018 Mar 9;25(1):21. doi: 10.1186/s12929-018-0423-7
32. Onogi Y, Wada T, Kamiya C, Inata K, Matsuzawa T, Inaba Y, Kimura K, Inoue H, Yamamoto S, Ishii Y, Koya D, Tsuneki H, Sasahara M, Sasaoka T. PDGFR Regulates Adipose Tissue expansion and glucose metabolism via vascular remodeling in diet-induced obesity. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):1008-21. doi: 10.2337/db16-0881
33. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, Kubota Y, Augustin HG, Ding L, Kim JW, Kim H, He Y, Adams RH, Koh GY. Plastic roles of pericytes

in the blood-retinal barrier. *Nat Commun.* 2017 May 16;8:15296. doi: 10.1038/ncomms15296
34. Kuzmanov A, Hopfer U, Marti P, Meyer-Schaller N, Yilmaz M, Christofori G. LIM-homeobox gene 2 promotes tumor growth and metastasis by inducing autocrine and paracrine PDGF-B signaling. *Mol Oncol.* 2014 Mar;8(2):401-16. doi: 10.1016/j.molonc.2013.12.009
35. Kobayashi H, DeBusk LM, Babichev YO, Dumont DJ, Lin PC. Hepatocyte growth factor mediates angiopoietin-induced smooth muscle cell recruitment. *Blood.* 2006 Aug 15;108(4):1260-66. doi: 10.1182/blood-2005-09-012807
36. He C, Lv X, Hua G, Lele SM, Remmenga S, Dong J, Davis JS, Wang C. YAP forms autocrine loops with the ERBB pathway to regulate ovarian cancer initiation and progression. *Oncogene.* 2015 Dec 10;34(50):6040-54. doi: 10.1038/onc.2015.52
37. Miyagawa S, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Estrogen-independent activation of erbBs signaling and estrogen receptor alpha in the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Oncogene.* 2004 Jan 15;23(2):340-49. doi: 10.1038/sj.onc.1207207
38. Qin G, Chen Y, Li H, Xu S, Li Y, Sun J, Rao W, Chen C, Du M, He K, Ye Y. Melittin inhibits tumor angiogenesis modulated by endothelial progenitor cells associated with the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in a UMR-106 osteosarcoma xenograft mouse model. *Mol Med Rep.* 2016 Jul;14(1):57-68. doi: 10.3892/mmr.2016.5215
39. Lee J, Marrero L, Yu L, Dawson LA, Muneoka K, Han M. SDF-1/CXCR4 signaling mediates digit tip regeneration promoted by BMP-2. *Dev Biol.* 2013 Oct 1;382(1):98-109. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.07.020
40. Tang F, Guo S, Liao H, Yu P, Wang L, Song X, Chen J, Yang Q. Resveratrol enhances neurite outgrowth and synaptogenesis via sonic hedgehog signaling following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury. *Send to Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):852-69. doi: 10.1159/000481611
41. Yamazaki T, Nalbandian A, Uchida Y, Li W, Arnold TD, Kubota Y, Yamamoto S, Ema M, Mukouyama YS. Tissue myeloid progenitors differentiate into pericytes through TGF-β signaling in developing skin vasculature. *Cell Rep.* 2017 Mar 21;18(12):2991-04. doi: 10.1016/j
42. Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci.* 2016 May 26;19(6):771-83. doi: 10.1038/nn.4288
43. Lipphardt M, Song JW, Matsumoto K, Dadafarin S, Dihazi H, Müller G, Goligorsky MS. The third path of tubulointerstitial fibrosis: aberrant endothelial secretome. *Kidney Int.* 2017 Sep;92(3):558-68. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.033
44. Leaf IA, Nakagawa S, Johnson BG, Cha JJ, Mittelsteadt K, Guckian KM, Gomez IG, Altemeier WA, Duffield JS. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):321-34. doi: 10.1172/JCI87532
45. Jackson S, ElAli A, Virgintino D, Gilbert MR. Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer's disease. *Neuro Oncol.* 2017 Sep 1;19(9):1173-82. doi: 10.1093/neuonc/nox058
46. Schiffer D, Annovazzi L, Casalone C, Corona C, Mellai M. Glioblastoma: microenvironment and niche concept. *Cancers (Basel).* 2018 Dec 20;11(1). pii: E5. doi: 10.3390/cancers11010005
47. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new. *Diabetes Metab J.* 2018 Oct;42(5):364-76. doi: 10.4093/dmj.2018.0182
48. Wang Y, Xu J, Chang L, Meyers CA, Zhang L, Broderick K, Lee M, Peault B, James AW. Relative contributions of adipose-resident CD146+ pericytes and CD34+ adventitial progenitor cells in bone tissue engineering. *NPJ Regen Med.* 2019 Jan 7;4:1. doi: 10.1038/s41536-018-0063-2
49. Panina YA, Yakimov AS, Komleva YK, Morgun AV, Lopatina OL, Malinovskaya NA, Shuvaev AN, Salmin VV, Taranushenko TE, Salmina AB. Plasticity of adipose tissue-derived stem cells and regulation of angiogenesis. *Front Physiol.* 2018 Nov 26;9:1656. doi: 10.3389/fphys.2018.01656
50. Lerman DA, Diaz M, Peault B. Changes in coexpression of pericytes and endogenous cardiac progenitor cells from heart development to disease state. *Eur Heart J.* 2018 Aug 28;39(Suppl 1). pii: P1850. doi: 10.1093/eurheartj/ehy565.P1850

REFERENCES

1. Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev. Cell.* 2011 Aug;21(2):193-15. doi: 10.1016/j.devcel.2011.07.001
2. Berthiaume AA, Hartmann DA, Majesky MW, Bhat NR, Shih AY. Pericyte structural remodeling in cerebrovascular health and homeostasis. *Front Aging Neurosci.* 2018 Jul;10:210. doi: 10.3389/fnagi.2018.00210
3. Hartmann DA, Underly RG, Grant RI, Watson AN, Lindner V, Shih AY. Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice. *Neurophotonics.* 2015 Oct;2(4):041402. doi: 10.1117/1.NPh.2.4.041402
4. Klein D. The tumor vascular endothelium as decision maker in cancer therapy. *Front Oncol.* 2018 Sep;8:367. doi: 10.3389/fonc.2018.00367
5. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci.* 2018 Mar 9;25(1):21. doi: 10.1186/s12929-018-0423-7
6. Thomas HM, Cowin AJ, Mills1 SJ. The importance of pericytes in healing: wounds and other pathologies. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun;18(6):1129. Published online 2017 May 24. doi: 10.3390/ijms18061129
7. Feng J, Mantesso A, De Bari C, Nishiyama A, Sharpe PT. Dual origin of mesenchymal stem cells contributing to organ growth and repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Apr 19;108(16):6503-8. doi: 10.1073/pnas.1015449108
8. Orekhov AN, Bobryshev YV, Chistiakov DA. The complexity of cell composition of the intima of large arteries: focus on pericyte-like cells. *Cardiovasc Res.* 2014 Sep 1;103(4):438-51. doi: 10.1093/cvr/cvu168
9. Mao Y, Liu X, Song Y, Zhai C, Zhang L. VEGF-A/VEGFR-2 and FGF-2/FGFR-1 but not PDGF-BB/PDGFR- play important roles in promoting immature and inflammatory intraplaque angiogenesis. *PLoS One.* 2018 Aug 20;13(8):e0201395. doi: 10.1371/journal.pone.0201395
10. Schrimpf C, Koppen T, Duffield JS, Boer U, David S, Ziegler W, Haverich A, Teebken OE, Wilhelmi

M. TIMP3 is regulated by pericytes upon shear stress detection leading to modified endothelial cell response. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Oct;54(4):524-33. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.002
11. Murray IR, Baily JE, Chen WCW, Dar A, Gonzalez ZN, Jensen AR, Petrigliano FA, Deb A, Henderson NC. Skeletal and cardiac muscle pericytes: functions and therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2017 Mar;171:65-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.005
12. Kumar A, D'Souza SS, Moskvin OV, Toh H, Wang B, Zhang J, Swanson S, Guo LW, Thomson JA, Slukvin II. Specification and diversification of pericytes and smooth muscle cells from mesenchymoangioblasts. *Cell Rep.* 2017 May 30;19(9):1902-16. doi: 10.1016/j
13. Chen Q, Zhang H, Liu Y, Adams S, Eilken H, Stehling M, Corada M, Dejana E, Zhou B, Adams RH. Endothelial cells are progenitors of cardiac pericytes and vascular smoothmuscle cells. *Nat Commun.* 2016 Aug 12;7:12422. doi: 10.1038/ncomms12422
14. Díaz-Flores L, Gutierrez R, Madrid JF, Varela H, Valladares F, Acosta E, Martín-Vasallo P, Díaz-Flores LJr. Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histol Histopathol.* 2009 Jul;24(7):909-69. doi: 10.14670/HH-24.909
15. Navarro P, Ruco L, Dejana E. Differential localization of VE- and N-cadherins in human endothelial cells: VE-cadherin competes with N-cadherin for junctional localization. *J Cell Biol.* 1998 Mar 23;140(6):1475-84. doi: 10.1083/jcb.140.6.1475
16. Ivanova EA, Orekhov AN. Cellular model of atherogenesis based on pluripotent vascular wall pericytes. *Stem Cells Int.* 2016;2016:7321404. doi: 10.1155/2016/7321404
17. Crislip GR, O'Connor PM, Wei Q, Sullivan JC. Vasa recta pericyte density is negatively associated with vascular congestion in the renal medulla following ischemia reperfusion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Nov 1;313(5): F1097-F1105. doi: 10.1152/ajprenal.00261.2017
18. Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest.* 2010 Jan;120(1):11-19. doi: 10.1172/JCI40373
19. Goodall EF, Wang C, Simpson JE, Baker DJ, Drew DR, Heath PR, Saffrey MJ, Romero IA, Wharton SB. Age-associated changes in the blood-brain barrier: comparative studies in human and mouse. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018 Apr;44(3):328-40. doi: 10.1111/nan.12408
20. Chung YR, Choi JA, Koh JY, Yoon YH. Ursodeoxycholic acid attenuates endoplasmic reticulum stress-related retinal pericyte loss in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1763292. doi: 10.1155/2017/1763292
21. Yamazaki T, Mukouyama YS. Tissue specific origin, development, and pathological perspectives of pericytes. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Jun 27;5:78. doi: 10.3389/fcvm.2018.00078
22. Birbrair A, Borges IDT, Gilson Sena IF, Almeida GG, da Silva Meirelles L, Gonçalves R, Mintz A, Delbono O. How plastic are pericytes? *Stem Cells Dev.* 2017 Jul 15;26(14):1013-19. doi: 10.1089/scd.2017.0044
23. Attwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Feb;36(2):451-55. doi: 10.1177/0271678X15610340
24. Esteves CL, Donadeu FX. Pericytes and their potential in regenerative medicine across species. *Cytometry A.* 2018 Jan;93(1):50-59. doi: 10.1002/cyto.a.23243
25. Tian X, Brookes O, Battaglia G. Pericytes from mesenchymal stem cells as a model for the blood-brain barrier. *Sci Rep.* 2017 Jan;7:39676. doi: 10.1038/srep39676
26. Ramjiawan RR, Griffioen AW, Duda DG. Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy? *Angiogenesis.* 2017 May;20(2):185-204. doi: 10.1007/s10456-017-9552-y
27. Dias Moura Prazeres PH, Sena IFG, Borges IDT, de Azevedo PO, Andreotti JP, de Paiva AE, de Almeida VM, de Paula Guerra DA, Pinheiro Dos Santos GS, Mintz A, Delbono O, Birbrair A. Pericytes are heterogeneous in their origin within the same tissue. *Dev Biol.* 2017 Jul 1;427(1):6-11. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.05.001
28. Gautam J, Nirwane A, Yao Y. Laminin differentially regulates the stemness of type I and type II pericytes. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Feb 7;8(1):28. doi: 10.1186/s13287-017-0479-4
29. Birbrair A, Zhang T, Files DC, Mannava S, Smith T, Wang ZM, Messi ML, Mintz A, Delbono O. Type-1 pericytes accumulate after tissue injury and produce collagen in an organ-dependent manner. *Stem Cell Res Ther.* 2014 Nov 6;5(6):122. doi: 10.1186/scrt512
30. Krishna Priya S, Nagare RP, Sneha VS, Sidhanth C, Bindhya S, Manasa P, Ganesan TS. Tumour angiogenesis-origin of blood vessels. *Int J Cancer.* 2016 Aug 15;139(4):729-35. doi: 10.1002/ijc.30067
31. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci.* 2018 Mar 9;25(1):21. doi: 10.1186/s12929-018-0423-7
32. Onogi Y, Wada T, Kamiya C, Inata K, Matsuzawa T, Inaba Y, Kimura K, Inoue H, Yamamoto S, Ishii Y, Koya D, Tsuneki H, Sasahara M, Sasaoka T. PDGFR Regulates Adipose Tissue expansion and glucose metabolism via vascular remodeling in diet-induced obesity. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):1008-21. doi: 10.2337/db16-0881
33. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, Kubota Y, Augustin HG, Ding L, Kim JW, Kim H, He Y, Adams RH, Koh GY. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun.* 2017 May 16;8:15296. doi: 10.1038/ncomms15296
34. Kuzmanov A, Hopfer U, Marti P, Meyer-Schaller N, Yilmaz M, Christofori G. LIM-homeobox gene 2 promotes tumor growth and metastasis by inducing autocrine and paracrine PDGF-B signaling. *Mol Oncol.* 2014 Mar;8(2):401-16. doi: 10.1016/j.molonc.2013.12.009
35. Kobayashi H, DeBusk LM, Babichev YO, Dumont DJ, Lin PC. Hepatocyte growth factor mediates angiopoietin-induced smooth muscle cell recruitment. *Blood.* 2006 Aug 15;108(4):1260-66. doi: 10.1182/blood-2005-09-012807
36. He C, Lv X, Hua G, Lele SM, Remmenga S, Dong J, Davis JS, Wang C. YAP forms autocrine loops with the ERBB pathway to regulate ovarian cancer initiation and progression. *Oncogene.* 2015 Dec 10;34(50):6040-54. doi: 10.1038/onc.2015.52
37. Miyagawa S, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Estrogen-independent activation of erbBs signaling and estrogen receptor alpha in the mouse vagina exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Oncogene.* 2004 Jan 15;23(2):340-49. doi: 10.1038/sj.onc.1207207

38. Qin G, Chen Y, Li H, Xu S, Li Y, Sun J, Rao W, Chen C, Du M, He K, Ye Y. Melittin inhibits tumor angiogenesis modulated by endothelial progenitor cells associated with the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in a UMR-106 osteosarcoma xenograft mouse model. *Mol Med Rep.* 2016 Jul;14(1):57-68. doi: 10.3892/mmr.2016.5215
39. Lee J, Marrero L, Yu L, Dawson LA, Muneoka K, Han M. SDF-1/CXCR4 signaling mediates digit tip regeneration promoted by BMP-2. *Dev Biol.* 2013 Oct 1;382(1):98-109. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.07.020
40. Tang F, Guo S, Liao H, Yu P, Wang L, Song X, Chen J, Yang Q. Resveratrol enhances neurite outgrowth and synaptogenesis via sonic hedgehog signaling following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury. *Send to Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):852-69. doi: 10.1159/000481611
41. Yamazaki T, Nalbandian A, Uchida Y, Li W, Arnold TD, Kubota Y, Yamamoto S, Ema M, Mukouyama YS. Tissue myeloid progenitors differentiate into pericytes through TGF-β signaling in developing skin vasculature. *Cell Rep.* 2017 Mar 21;18(12):2991-04. doi: 10.1016/j
42. Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci.* 2016 May 26;19(6):771-83. doi: 10.1038/nn.4288
43. Lipphardt M, Song JW, Matsumoto K, Dadafarin S, Dihazi H, Müller G, Goligorsky MS. The third path of tubulointerstitial fibrosis: aberrant endothelial secretome. *Kidney Int.* 2017 Sep;92(3):558-68. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.033
44. Leaf IA, Nakagawa S, Johnson BG, Cha JJ, Mittelsteadt K, Guckian KM, Gomez IG, Altemeier WA, Duffield JS. Pericyte MyD88 and IRAK4 control inflammatory and fibrotic responses to tissue injury. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):321-34. doi: 10.1172/JCI87532
45. Jackson S, ElAli A, Virgintino D, Gilbert MR. Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer's disease. *Neuro Oncol.* 2017 Sep 1;19(9):1173-82. doi: 10.1093/neuonc/nox058
46. Schiffer D, Annovazzi L, Casalone C, Corona C, Mellai M. Glioblastoma: microenvironment and niche concept. *Cancers (Basel).* 2018 Dec 20;11(1). pii: E5. doi: 10.3390/cancers11010005
47. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new. *Diabetes Metab J.* 2018 Oct;42(5):364-76. doi: 10.4093/dmj.2018.0182
48. Wang Y, Xu J, Chang L, Meyers CA, Zhang L, Broderick K, Lee M, Peault B, James AW. Relative contributions of adipose-resident CD146+ pericytes and CD34+ adventitial progenitor cells in bone tissue engineering. *NPJ Regen Med.* 2019 Jan 7;4:1. doi: 10.1038/s41536-018-0063-2
49. Panina YA, Yakimov AS, Komleva YK, Morgun AV, Lopatina OL, Malinovskaya NA, Shuvaev AN, Salmin VV, Taranushenko TE, Salmina AB. Plasticity of adipose tissue-derived stem cells and regulation of angiogenesis. *Front Physiol.* 2018 Nov 26;9:1656. doi: 10.3389/fphys.2018.01656
50. Lerman DA, Diaz M, Peault B. Changes in coexpression of pericytes and endogenous cardiac progenitor cells from heart development to disease state. *Eur Heart J.* 2018 Aug 28;39(Suppl 1). pii: P1850. doi: 10.1093/eurheartj/ehy565.P1850

Адрес для корреспонденции

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
тел. моб.: + 375 33 675 76 99,
e-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru,
Лебедева Елена Ивановна

Address for correspondence

210009, The Republic of Belarus,
Vitebsk, Frunze Ave., 27,
Vitebsk State Medical University,
Department of Histology,
Cytology and Embryology,
Tel. mob.: + 375 33 675 76 99,
e-mail: lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru,
Elena I. Lebedeva

Сведения об авторах

Сушков Сергей Альбертович, к.м.н, доцент, проректор по НИР, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.
http://orcid.org/0000-0002-7524-6182
Лебедева Елена Ивановна, к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.
https://orcid.org/0000-0003-1309-4248
Мяделец Олег Данилович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.
https://orcid.org/0000-0002-6781-5584

Information about the authors

Sushkou Siarhei A., PhD, Associate Professor, Vice-rector of Scientific and Research Affairs, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.
http://orcid.org/0000-0002-7524-6182
Lebedeva Elena I., PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.
https://orcid.org/0000-0003-1309-4248
Myadelets Oleg D., MD, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.
https://orcid.org/0000-0002-6781-5584

Информация о статье

Поступила 12 сентября 2018 г.
Принята в печать 21 января 2019 г.
Доступна на сайте 30 апреля 2019 г.

Article history

Arrived 12 September 2018
Accepted for publication 21 January 2019
Available online 30 April 2019