

Неканонические эффекты вазопрессина в ангиогенезе

И.И. Херай

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
✉ e-mail: khegay@bionet.nsc.ru

Молекулярное действие вазопрессина зависит от локализации гормональных рецепторов. Основные регуляторные эффекты вазопрессина реализуются в кровеносном сосудистом русле, мозговом веществе почки и головном мозге. В настоящее время накоплена новая информация по тканеспецифичному распределению рецепторов вазопрессина, требующая обобщения. Тромбоциты и эндотелиоциты, экспрессирующие, соответственно, рецепторы типа V1a и V2, относятся к наименее исследованным гормональным мишеням вазопрессина. Вазопрессин инициирует начальную обратимую стадию активации тромбоцитов, необходимую для взаимодействия с белками внеклеточного матрикса. Адгезия тромбоцитов на эндотелий активирует в клетках секрецию ростовых факторов и ферментов метаболизма гликозаминогликанов внеклеточного матрикса. Тромбоцитарная гиалуронидаза HYAL2 гидролизует мегаполимеры гиалуроновой кислоты, иммобилизованные на эндотелиоцитах, на более короткие фрагменты. В отличие от интактной высокомолекулярной гиалуроновой кислоты с молекулярным весом в несколько мегadalton, обладающей в целом антиангиогенными свойствами, промежуточные фракции гидролиза гиалуроновой кислоты в диапазоне от 2.5 до 200 килоdalton оказывают стимулирующий эффект на ангиогенез. Межклеточные контакты тромбоцитов и эндотелиоцитов стабилизируются за счет взаимодействия адгезивных трансмембранных гликопротеинов PECAM-1. Образующиеся гетеродимеры PECAM-1 приобретают конформацию с высоким сродством к интегрину $\alpha v \beta 3$. Активация интегринов формирует контактные связи эндотелия с фибриллярными белками. Активированные эндотелиоциты секретируют фактор фон Виллебранда и Р-селектин. Эти белки аккумулированы в тельцах Вайбеля–Паладе. Вазопрессин стимулирует цАМФ-зависимый ACAP-регулируемый экзоцитоз телец Вайбеля–Паладе. Секретируемые функционально активные мультимеры фактора фон Виллебранда имеют в своем составе множественные домены связывания с другими белками и гликопептидами и дополнительно усиливают взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом. Адгезия на фибриллярный коллаген и мембранные гликопротеины в кооперации с эффектами PECAM-1– $\alpha v \beta 3$ интегриновых комплексов фиксирует клеточные агрегаты в окружающем интерстиции и ориентирует миграцию пролиферирующих эндотелиоцитов в направлении локальных градиентов ростовых факторов ангиогенеза. Нейрогормональная регуляция секреторной активности тромбоцитов и эндотелиоцитов функционально связывает пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов в процессе ангиогенеза и интегрирует их с адаптивными возможностями организма.

Ключевые слова: вазопрессин; рецепторы V1a и V2; тромбоцит; эндотелиоцит; гиалуроновая кислота; гиалуронидаза HYAL2; белок PECAM-1; интегрин $\alpha v \beta 3$.

Для цитирования: Херай И.И. Неканонические эффекты вазопрессина в ангиогенезе. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(5):575-581. DOI 10.18699/VJ19.527

Noncanonical effects of vasopressin in angiogenesis

I.I. Khegay

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia
✉ e-mail: khegay@bionet.nsc.ru

The molecular action of vasopressin depends on the localization of hormonal receptors. The basic physiological effects of vasopressin are manifested in the blood vasculature, renal inner medulla and brain. To date, new information concerning the tissue-specific spreading of vasopressin receptors has been accumulated, and it needs to be summarized. Platelets and endotheliocytes expressing V1a and V2 receptor types, respectively, are related to less investigated targets of the hormone. Vasopressin induces the initial reversible stage of platelet activation, required for interaction with intercellular matrix proteins. Platelet adhesion on endothelium activates cellular secretion of growth factors and enzymes for intercellular matrix glucosamine metabolism. Platelet hyaluronidase HYAL2 hydrolyses high-molecular hyaluronic acid to shorter fragments. Unlike intact hyaluronic acid with a molecular weight of several megadaltons, generally showing distinctive antiangiogenic properties, intermediate fractions of hyaluronan hydrolysis in a range from 2.5 to 200 kilodaltons have a stimulating effect on angiogenesis. Intercellular contacts between platelets and endotheliocytes are stabilized due to adhesive transmembrane glycoprotein PECAM-1 interaction. Resulting PECAM-1 heterodimers acquire conformation with high affinity to integrins $\alpha v \beta 3$. Integrin activation forms contact links between endothelium and fibrillar proteins. Activated endotheliocytes secrete von Willebrand factor and P-selectin. These proteins are accumulated in Weibel–Palade bodies. Vasopressin stimulates cAMP-dependent ACAP-regulated exocytosis of Weibel–Palade bodies. von Willebrand factor possesses adhesive properties and additionally accelerates interaction of cells with the intercellular matrix. Adhesion on fibrillar collagen and membrane glycoproteins in cooperation with effects of PECAM-1– $\alpha v \beta 3$ integrin complexes fixes cell aggregates in the surrounding interstitium and promotes proliferating endotheliocyte migration in according to the direction of local growth factor gradients during angiogenesis. Neurohormonal regulation of platelet and endotheliocyte secretory activity

functionally link proliferation and migration of endotheliocytes during angiogenesis and integrate it according to the adaptive capacity of the entire organism.

Key words: vasopressin; V1a- and V2-receptors; platelet; endotheliocyte; hyaluronic acid; hyaluronidase HYAL2; protein PE-CAM-1-integrin $\alpha v \beta 3$.

For citation: Khegay I.I. Noncanonical effects of vasopressin in angiogenesis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(5):575–581. DOI 10.18699/VJ19.527 (in Russian)

Введение

Вазопрессин – один из ключевых нейрогормональных регуляторов гомеостаза внутренней среды. Широкий спектр эффектов гормона определяется составом рецепторов вазопрессина в тканях-мишенях. Все рецепторы вазопрессина относятся к семейству трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белками. Действие рецепторов типа V1 опосредовано через G_q – фосфолипаза C – фосфатидилинозитол-сигнальный путь. Внутриклеточная трансдукция гормонального стимула альтернативных рецепторов типа V2 реализуется при участии G_s -белка, аденилатциклазы и цАМФ (Thibonnier et al., 2001; Bankir et al., 2017). В висцеральных системах наиболее широко представлены рецепторы типа V1a. Данные рецепторы, прежде всего, опосредуют классический сосудосуживающий эффект вазопрессина, развивающийся за счет сократительной реакции гладкомышечных волокон кровеносных сосудов на повышение уровня внутриклеточного кальция (Aisenbrey et al., 1981; Landry et al., 1997). Другие физиологические эффекты рецепторов V1a связаны с агрегацией и секреторной активностью тромбоцитов (Thibonnier et al., 1993), гликогенолизом, секрецией ростовых факторов и факторов свертывания крови в печени (Ostrowski, Young, 1993). Кинетика рецепторной активности рецепторов V1 характеризуется короткими циклами с быстрой десенситизацией и восстановлением мембранной локализации после экспозиции лигандом и в целом коррелирует со скоростью контролируемых процессов. Интернализация рецепторов V2 проходит медленнее и включает стадию аккумулялирования в перинуклеарных везикулах (Innamorati et al., 2001). Рецепторы типа V2 определяются преимущественно в дистальных канальцах нефрона и собирательных трубках почки, где они непосредственно вовлечены в цАМФ-зависимую регуляцию уровня реабсорбции воды и играют ключевую роль в функционировании системы осмотического концентрирования (Lolait et al., 1992).

В настоящее время накоплена дополнительная информация по локализации рецепторов вазопрессина. Рецепторы V1a были обнаружены в гломерулярных мезангиальных клетках (Ghosh et al., 2001), интерстициальных и люминальных эпителиальных клетках собирательных трубок мозгового вещества почки (Селивёрстова и др., 2009), эпителии тонкого кишечника (Chiu et al., 2002). Рецепторы V2 выявлены в эндотелии кровеносных сосудов и гепатоцитах (Koshimizu et al., 2012). Установлено, что опухоли эпителиального происхождения экспрессируют все известные типы рецепторов вазопрессина, включая специфические для головного мозга рецепторы V1b (Requeix et al., 2004; MacKinnon et al., 2009). В ряде случаев развивающиеся в течение нескольких минут физиологические реакции сопровождаются более продолжительными по времени молекулярными эффектами вазопрес-

сина, связанными с активацией генов и синтезом белков, транспортом и секрецией цитоплазматических везикул и пролиферацией клеток (Tahara et al., 2008). Ткани, экспрессирующие рецепторы типа V1a, способны транслировать гормональный сигнал на внутриклеточные митогенные каскады MAPK/ERK, контролирующие деление клеток. Так, вазопрессин индуцирует синтез ДНК и митозы в клетках тонкого кишечника (Chiu et al., 2002). В экспериментах с частичной гепатэктомией антагонисты рецепторов V1a блокируют восстановительную регенерацию печени, а введение синтетических препаратов вазопрессина, наоборот, усиливает скорость регенерации. Аналогичным образом вазопрессин стимулирует пролиферацию гломерулярных мезангиальных клеток почки, а антагонисты рецепторов V1a оказывают противоположный цитостатический эффект (Koshimizu et al., 2012).

Вазопрессин участвует в дифференцировке кардиомиоцитов и гипертрофии кардиоваскулярной ткани (Gutkowska et al., 2007). Показано, что рецепция вазопрессина инициирует агрегацию и активацию рецепторов эпидермального фактора роста (Ghosh et al., 2001). В отсутствие эндогенного вазопрессина изменяется экспрессия белков протеасом и угнетается рост карциносаркомы Walker 256 (Sharova et al., 2008). В безъядерных тромбоцитах и эндотелиоцитах, экспрессирующих рецепторы V2, пролиферативные эффекты вазопрессина проявляются опосредованно и требуют предварительной стадии активации клеток.

Активация тромбоцитов и эндотелиоцитов

Наряду с опухолями, тромбоциты и эндотелиоциты относятся к наименее исследованным клеточным мишеням вазопрессина. Можно предположить, что в ряде случаев, в том числе в опухолях, центральная нейрогормональная регуляция синхронизирует в тканях пролиферативный ответ на вазопрессин (Gagona et al., 2015). Активная пролиферация тканей всегда сопровождается реорганизацией локальной системы кровоснабжения (Maharaj et al., 2006). Пролиферативные эффекты вазопрессина тесно сопряжены с механизмом действия васкулоэндотелиального ростового фактора VEGF – основного индуктора ангиогенеза. В норме ангиогенез в тканях начинается с повреждения по тем или иным причинам стенок существующих кровеносных сосудов и активации митозов в эндотелиоцитах. В частности, это происходит при заживлении ран. Аналогичный процесс наблюдается в прогрессирующих опухолях, при этом в роли повреждающего и активирующего агента выступает инвазия солидного новообразования. Непосредственным событием, инициирующим ангиогенез, является взаимодействие тромбоцитов и эндотелиоцитов, экспрессирующих, соответственно, рецепторы V1a и V2 вазопрессина.

Как в физиологических, так и при патологических состояниях локальный дисбаланс кровоснабжения тканей и нехватка кислорода активируют транскрипционный индуцируемый гипоксией фактор HIF-1 (hypoxia inducible Factor-1). Стабилизированный белок HIF-1 транслоцируется в ядро и усиливает экспрессию генов ферментов гликолиза и ростовых факторов (Klock et al., 2011). Ключевым ростовым фактором для ангиогенеза является VEGF. Тромбоциты – основной источник VEGF на начальной стадии пролиферации эндотелия (Battinelli et al., 2011). Проллиферирующие клетки эндотелия секретируют адгезивные белки, необходимые для дальнейшей миграции клеток (Shibuya, 2013). Несмотря на значительный прогресс в функциональном анализе тромбоцитов, регуляция секреторной активности и внеклеточные регуляторные эффекты тромбоцитов остаются областью активного поиска (Wojtukiewicz et al., 2017; van der Meijden, Heemskerk, 2019).

Известно, что форменные элементы крови и эндотелиоциты происходят от общего предшественника – первичных гемангиобластов – и сохраняют сходный механизм реакции на локальные деструктивные факторы (Sequeira Lopez et al., 2003; Lu et al., 2007). Контакт с внешними белковыми субстратами, цитокинами и гормонами активирует секреторную функцию клеток. Низкомолекулярные растворимые лиганды кинетически более эффективны и быстрее связываются с рецепторами. Вазопрессин относится к гуморальным стимуляторам начальной обратимой стадии гормон-рецепторной активации тромбоцитов. Действуя через V1a-фосфатидилинозитол-кальциевый сигнальный путь, вазопрессин активирует мембранные Na^+/H^+ ко-транспортёры, вызывая дозозависимое увеличение объема цитоплазмы и экспозицию наружу молекул фосфатидилсерина (Tomasia et al., 2008). Реорганизация клеточной структуры тромбоцитов сопровождается образованием микровезикул, дегрануляцией и способствует активации мембранных интегринавых рецепторов (Heemskerk et al., 2000). Активированные интегрины формируют более стабильные связи клеток с фибриллярными белками соединительной ткани, преимущественно с коллагеном, и переводят тромбоциты в состояние дальнейшей необратимой активации. Адгезия таких тромбоцитов на базальную мембрану поврежденных кровеносных сосудов в свою очередь активирует эндотелиоциты.

Миграция, адгезия, активация тромбоцитов и эндотелиоцитов осуществляются при непосредственном участии соединительной ткани. Интерстиций функционирует одновременно как биомеханическая поддерживающая среда и как активное звено в сигнальной коммуникации гетеро- и гомогенных специализированных клеток. Основной пластический компонент интерстициальной ткани – гиалуроновая кислота, играющая важную роль в межклеточном взаимодействии. Строма в опухолях характеризуется повышенным содержанием и активным метаболизмом гиалуроновой кислоты (Nguyen et al., 2017; McCarthy et al., 2018). Гиалуроновая кислота может поразному влиять на внутриклеточные процессы в зависимости от степени полимеризации молекул гиалуронана (Vigetti et al., 2014). В настоящее время рассматривается несколько вариантов вовлечения гиалуроновых кислот в

клеточную пролиферацию. Роль гиалуроновой кислоты в малигнизации опухолей подробно рассмотрена в обзорах (Sironen et al., 2011; Bohaumilutzky et al., 2017). Авторы показали неоднозначную многоплановую роль гиалуронана.

Пролиферация и метастазирование опухолей всегда сопровождаются накоплением гиалуроновой кислоты. Агрессивность аденокарциномы человека прямо ассоциирует с высоким уровнем гиалуронана в строме. Гиалуроновая кислота активирует рецептор ErbB2 эпидермального фактора роста и модулирует внутриклеточную трансдукцию пролиферативного сигнала в эпителиальных клетках и эндотелиоцитах. Важный фактор, влияющий на малигнизацию опухоли молочной железы, – соотношение активности гиалуронансинтаз и гиалуронидаз (Siiskonen et al., 2013; Auvinen et al., 2014). Локализованные на клеточной мембране гиалуронансинтазы 1, 2 и 3 последовательно присоединяют гликозаминогликановые мономеры и нарабатывают высокомолекулярный субстрат, экструдируемый во внеклеточный матрикс. В нормальных физиологических условиях гиалуроновая кислота представлена преимущественно в макромолекулярной форме с общим весом в несколько мегадальтон. Интактные гиалуроновые мегаполимеры ингибируют пролиферацию и миграцию и обладают антиангиогенными свойствами (Tian et al., 2013).

Обязательное условие реализации пролиферативных и васкулогенных эффектов гиалуроновых кислот – их взаимодействие со своим специфическим мембранным рецептором CD44. Он относится к классическим интегральным гликопротеинам с несколькими сайтами гликозилирования во внеклеточном эктодомене. Размеры белка варьируют в зависимости от количества и длины лигированных олигосахаридных гликозидов (Sackstein, 2011). Свободные интерстициальные гиалуроновые фрагменты аффинно связываются с локализованными на плазматических мембранах белками CD44, иммобилизуются и переводят рецепторный комплекс в конформацию с дополнительными сайтами распознавания белков. Образующаяся надмембранная структура интегрирует трансдукцию пролиферативных сигналов всех локальных ростовых факторов (Senbanjo, Chellaiah, 2017). Связующий домен CD44 содержит сайты распознавания и связывания коллагена, ламинина, фибронектина, селектина в структуре фибриллярной соединительной ткани (Goodison et al., 1999). Белки фибриллярной соединительной ткани выполняют опорную функцию, а также участвуют в трансляции пролиферативных сигналов. В частности, в аминокислотной последовательности ламинина зафиксированы десятки полноразмерных доменов эпидермального фактора роста EGF, основного регулятора пролиферации эпителиальных тканей (Mayer et al., 1995). Суммарный регуляторный эффект гиалуронан-CD44 рецепторных комплексов зависит от линейных размеров полимерного лиганда (Bourguignon et al., 2017). Показано, что нативные полноразмерные цепи гиалуронана за счет своей длины способствуют локальной концентрации и кластеризации CD44 и в целом ингибируют ангиогенез (Yang et al., 2012). Под действием гиалуронидазы HYAL2 из мегаполимеров гиалуроновой кислоты образуются более короткие фрагменты весом около 200 кДа. У фрагментированной гиалуроновой кислоты

сохраняется способность взаимодействовать с рецепторами CD44, но такие комплексы в отличие от мегамолекулярного гиалуронана оказывают противоположный эффект и стимулируют трансляцию пролиферативных сигналов на внутриклеточные каскады с выходом на протеинкиназу С и митоген-активируемые протеинкиназы (Slevin et al., 2002). Ангиогенный эффект у промежуточных фракций гиалуронана сохраняется вплоть до фрагментов размером около 2.5 кДа (Stern et al., 2006). Гомологичный фермент гиалуронидаза HYAL1 выполняет более глубокий дальнейший гидролиз гиалуронана до олиго- и мономеров. Олигомерные фрагменты вызывают провоспалительную реакцию, индуцируя сигнальный путь NF κ B/Stat-3 и синтез малых интерферирующих РНК miR-2 (Bourguignon et al., 2009). Низкомолекулярные гиалуронаны также усиливают экспрессию матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов (Voelcker et al., 2008).

В работе (Albeiroti et al., 2015) показано, что активированные тромбоциты транслоцируют на внешнюю поверхность гиалуронидазу HYAL2. Угнетение циркуляции тромбоцитов в крови фармакологической блокадой интегриновых рецепторов адгезии тромбоцитов оказывает выраженное противоопухолевое действие (Erpenbeck et al., 2010). Большинство клеток, рецептирующих гиалуронан, экспрессируют полноразмерный CD44, собранный из правильно ориентированных экзонов. Особенностью некоторых типов эпителиальных клеток и злокачественных опухолей эпителиального происхождения является преимущественная экспрессия альтернативно сплайсированного варианта белка изоформы CD44v (Williams et al., 2013). Локализация CD44v на клеточной мембране – важнейший фактор миграции и инвазии опухолевых клеток (Wang et al., 2018).

Молекулярные механизмы межклеточной адгезии тромбоцит-эндотелиоцит

Непосредственные межклеточные контакты тромбоцитов и эндотелиоцитов стабилизируются за счет взаимодействия трансмембранных гликопротеинов PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1). Этот тип адгезивных белков активно экспрессируется в эндотелиоцитах, эпителиальных гемангиоэндотелиомах, лейкоцитах и тромбоцитах (Gratzinger et al., 2003). PECAM-1 имеет типичную структуру интегрального мембранного белка с tandemными внеклеточными рецепторными доменами и протяженным цитоплазматическим отделом, включающим несколько фосфорилируемых сайтов ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif), регулирующих активность фосфатазы SHP-2 (Src-homology 2 domain (SH2)-containing phosphatase-2) (Zhang et al., 2015). Нерепцепторная протеин-тирозин фосфатаза SHP-2 дефосфорилирует киназу фокальной адгезии (PTK2 – focal adhesion kinase 1) – ключевой фермент, ассоциированный с цитоскелетом и контролирующий перемещение клеток (Zachary, Rozengurt, 1992; Zhu et al., 2010). На уровне киназы фокальной адгезии интегрируются сигнальные пути нейротрофинов, интегринов и васкулогенных ростовых факторов (Eliceiri et al., 2002). Мономеры PECAM-1, локализованные на соседних контактирующих клетках, собираются попарно в связующие димеры. Гомогенная

димеризация PECAM-1 эндотелиоцитов формирует трехмерную сеть межклеточных контактов в процессе формирования трубчатой структуры эндотелиального пласта в растущем капилляре (Lertkiatmongkol et al., 2016). Гетерогенные димеры PECAM-1 образуются при контакте тромбоцитов и эндотелиоцитов. Введение экзогенных препаратов вазопрессина усиливает адгезию тромбоцитов на эндотелий кровеносных сосудов и не влияет на собственную агрегацию тромбоцитов (Mannucci, 1997). Показано, что гетерогенные димеры PECAM-1, фиксирующие связь тромбоцитов и эндотелиоцитов, ингибируют образование гомогенных димеров PECAM-1 между тромбоцитами и угнетают агрегацию и образование тромбов (Falati et al., 2006).

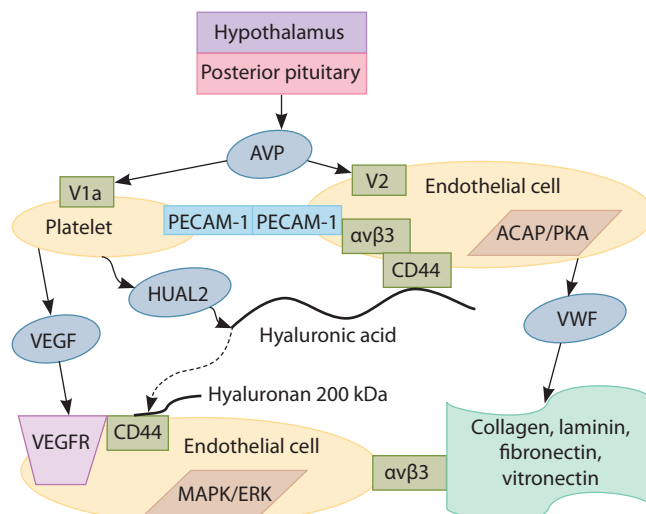
В димерной конформации молекула PECAM-1 приобретает дополнительные свойства, проявляющиеся в усилении способности рецептировать и активировать интегрины, расширяя таким образом спектр межклеточной сигнальной коммуникации (Zhao, Newman, 2001). Интегрины выполняют функцию основных рецепторных белков на стадии формирования связей клеток с интерстициальным матриксом. Лигандами служат фибронектин, витронектин, коллаген, ламинин и другие белки, экспрессирующие пептидный мотив RGD (Arg-Gly-Asp) в сайтах связывания интегринов (Kunicki et al., 1997; Mahalingam et al., 2014). Структурно интегрины представляют облигатные гетеродимеры α - и β -субъединиц. Активация интегринов заключается в переходе α -субъединиц в состояние с более высокой аффинностью к пептидным мотивам RGD. Гликозилированная β -субъединица выполняет функцию кофактора, усиливающего адгезию. Специфичность адгезии белков реализуется за счет внеклеточных доменов α -субъединиц, а цитоплазматический отдел β -субъединиц участвует в передаче сигналов на внутриклеточные регуляторные каскады (Eliceiri et al., 2002). В активированных ангиогенными факторами эндотелиоцитах резко усиливается экспрессия интегрина $\alpha v \beta 3$ (Liu et al., 2008). Интегрины $\alpha v \beta 3$ также входят в состав белков, синтезируемых и секретируемых тромбоцитами, и в норме необходимы для образования связей с фактором фон Виллебранда и фибриллярными белками матрикса (Liu et al., 2009). В малигнизующих опухолях наблюдается усиление экспрессии интегрина $\alpha v \beta 3$. Этот процесс коррелирует с нарастающим объемом контактов опухолевой паренхимы и интерстиция (Felding-Habermann, 2003; Rolli et al., 2003). Установлено, что при адгезии опухолевых клеток и тромбоцитов интегрины $\alpha v \beta 3$ активируются, колокализуются и далее каким-то образом участвуют в регуляции состава секретируемых тромбоцитами альфа-гранул (Weber et al., 2016).

Альфа-гранулы представляют наиболее обширную группу везикул в цитоплазме тромбоцитов (Blair, Flaumenhaft, 2009). В альфа-гранулах депонированы сотни белков, транспортируемых экзоцитозом на плазматическую мембрану или секретируемых во внеклеточное пространство. Список идентифицированных белков включает белки адгезии, комплексы SNARE распознавания мембран везикул (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors), ростовые факторы, ферменты (Rendu, Brohard-Bohn, 2001). Альфа-гранулы гетерогенны

по составу секретируемых белков. В тромбоцитах дифференцированно локализованы субпопуляции везикул с ангиогенными ростовыми факторами VEGF и PDGF (platelet-derived growth factor) и отдельно от них альфа-гранулы с антиангиогенным пептидом эндостатином (Battinelli et al., 2011). Выявлено, что в составе альфа-гранул также депонируется гиалуронидаза HYAL2, один из ключевых ферментов метаболизма гиалуроновой кислоты (Albeiroti et al., 2015). Показано, что адгезия тромбоцитов инициирует секрецию гиалуронидазы HYAL2.

Вазопрессин относится к быстродействующим гуморальным активаторам адгезии тромбоцитов (Tomasiak et al., 2008). Следовательно, секреция HYAL2, по крайней мере, частично находится под гормональным контролем вазопрессина. Фермент HYAL2 проявляет свою активность на начальных стадиях фрагментирования мегаполимерных цепей интактных гиалуроновых кислот и, по сути, функционирует как молекулярный переключатель регуляторных эффектов гиалуронана с угнетения ангиогенеза на стимулирование (рисунок). Для эффективной работы гиалуронидазы HYAL2 необходимо, чтобы гиалуроновая кислота была в связанном с мембранным рецептором CD44 состоянии и иммобилизована на базолатеральной поверхности эндотелиоцитов.

Вазопрессин инициирует адгезию тромбоцитов на эндотелий и индуцирует в клетках секреторные процессы. Этот гормональный эффект имеет практическое значение для медицины. Препараты вазопрессина широко используются в лечении наследственных дефектов кровеносной системы. Синтетический DDAVP (1-деамино-8-D-аргинин вазопрессин), специфический агонист рецепторов V2, применяется для быстрого повышения свертываемости крови. Непосредственно под действием вазопрессина эндотелиоциты секретируют фактор фон Виллебранда, стабилизирующий антигемофильный фактор свертывания крови VIII, и экспонируют на мембрану Р-селектин (Kanwar et al., 1995). Эти белки также относятся к семейству адгезивных молекул и участвуют во взаимодействии с внеклеточным матриксом и трансмиграции клеток. Фактор фон Виллебранда и Р-селектин – основные секретируемые компоненты в составе телец Вайбеля–Паладе эндотелиоцитов. В опытах *in vitro* с использованием ПЦР с обратной транскрипцией показано, что эндотелиоциты экспрессируют полноразмерные функционально активные рецепторы V2 вазопрессина (Kaufmann et al., 2000). Экспозиция с DDAVP стимулировала секрецию фактора фон Виллебранда, опосредованную цАМФ. Рецепция вазопрессина на рецепторы типа V2 активирует в эндотелиоцитах цАМФ-зависимую протеинкиназу А и переключает свободные каталитические субъединицы на взаимодействие с регуляторным белком ACAP (A kinase anchoring protein). Белки ACAP фиксируют протеинкиназу А на локальных клеточных органеллах, вовлеченных в транспорт и экзоцитоз секреторных гранул Вайбеля–Паладе (Nedvetsky et al., 2009; Biesemann et al., 2017). Многоуровневая регуляция адгезии эндотелиоцитов на фибриллярный коллаген и мембранные гликопротеины в кооперации с PECAM-1/ $\alpha\text{v}\beta 3$ -интегриновыми комплексами ориентирует миграцию пролиферирующих клеток в окружающем интерстиции в направлении локальных



Neurohormonal regulation of angiogenesis.

AVP, arginin-vasopressin; V1a, vasopressin receptor type V1a; V2, vasopressin receptor type V2; PECAM-1, platelet/endothelial cell adhesion molecule-1; $\alpha\text{v}\beta 3$, integrin; CD44, hyaluronan receptor; HUAL2, hyaluronidase-2; VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, receptor of vascular endothelial growth factor; MAPK/ERK, cascade of mitogen-activated protein kinases; ACAP, A kinase anchoring protein; PKA, protein kinase A; VWF, von Willebrand factor.

градиентов ростовых факторов в процессе ангиогенеза (Zhu et al., 2010; Privratsky et al., 2011; Williams et al., 2013).

Заключение

Нейрогормональная регуляция секреторной активности тромбоцитов и эндотелиоцитов функционально корректирует динамику отдельных стадий локальных пролиферативных процессов и интегрирует их с адаптивными возможностями всего организма.

Список литературы / References

- Селивёрстова Е.В., Соловьёв А.А., Насыров Р.А., Наточин Ю.В. Изучение локализации рецепторов вазопрессина в почке детей при гломерулонефрите. *Нефрология*. 2009;13(4):51-58. [Seliverstova E.V., Soloviyov A.A., Nasyrov R.A., Natochin Y.V. Study of localization of vasopressin receptors in kidney of children with glomerulonephritis. *Nefrologiya = Nephrology*. 2009;13(4): 51-58. (in Russian)]
- Aisenbrey G.A., Handelman W.A., Arnold P., Manning M., Schrier R.W. Vascular effects of arginine vasopressin during fluid deprivation in the rat. *J. Clin. Invest.* 1981;67(4):961-996.
- Albeiroti S., Ayasoufi K., Hill D.R., Shen B., de la Motte C.A. Platelet hyaluronidase-2: an enzyme that translocates to the surface upon activation to function in extracellular matrix degradation. *Blood*. 2015; 125(9):1460-1469. DOI 10.1182/blood-2014-07-590513.
- Auvinen P., Rilla K., Tumelius R., Tammi M., Sironen R., Soini Y., Kosma V.M., Mannermaa A., Viikari J., Tammi R. Hyaluronan synthases (HAS1-3) in stromal and malignant cells correlate with breast cancer grade and predict patient survival. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;143(2):277-286. DOI 10.1007/s10549-013-2804-7.
- Bankir L., Bichet D.G., Morgenthaler N.G. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J. Intern. Med.* 2017;282(4):284-297. DOI 10.1111/joim.12645.
- Battinelli E.M., Markens B.A., Italiano J.E. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood*. 2011;118(5):1359-1369. DOI 10.1182/blood-2011-02-334524.

- Biesemann A., Gorontzi A., Barr F., Gerke V. Rab35 regulates evoked exocytosis of endothelial Weibel-Palade bodies. *J. Biol. Chem.* 2017;292(28):11631-11640. DOI 10.1074/jbc.M116.773333.
- Blair P., Flaumenhaft R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood. Rev.* 2009;23(4):177-189. DOI 10.1016/j.blr.2009.04.001.
- Bohaumilitsky L., Huber A.K., Stork E.M., Wengert S., Woelfl F., Boehm H. A. trickster in disguise: Hyaluronan's ambivalent roles in the matrix. *Front. Oncol.* 2017;7:242. DOI 10.3389/fonc.2017.00242.
- Bourguignon L.Y.W., Earle C., Shiina M. Activation of matrix hyaluronan-mediated CD44 signaling, epigenetic regulation and chemoresistance in head and neck cancer stem cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(9):1849-1863. DOI 10.3390/ijms18091849.
- Bourguignon L.Y.W., Spevak C., Wong G., Xia W., Gilad E. Hyaluronan-CD44 interaction with PKC ϵ promotes oncogenic signaling by the stem cell marker, Nanog and the production of microRNA-21 leading to down-regulation of the tumor suppressor protein, PDCD4, anti-apoptosis and chemotherapy resistance in breast tumor cells. *J. Biol. Chem.* 2009;284(39):26533-26546. DOI 10.1074/jbc.M109.027466.
- Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C., Tangkijvanich P., Yee H.F., Rozen-gurt E. Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002;282(3):C434-C450. DOI 10.1152/ajpcell.00240.2001.
- Eliceiri B.P., Puente X.S., Hood J.D., Stupack D.G., Schlaepfer D.D., Huang X.Z., Sheppard D., Cheres D.A. Src-mediated coupling of focal adhesion kinase to integrin $\alpha\beta 5$ in vascular endothelial growth factor signaling. *J. Cell. Biol.* 2002;157(1):149-160. DOI 10.1083/jcb.200109079.
- Erpenbeck L., Nieswandt B., Schon M., Pozgajova M., Schon M.P. Inhibition of platelet GPIb α and promotion of melanoma metastasis. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130(2):576-586. DOI 10.1038/jid.2009.278.
- Falati S., Patil S., Gross P.L., Stapleton M., Merrill-Skoloff G., Barrett N.E., Pixton K.L., Weiler H., Cooley B., Newman D.K., Newman P.J., Furie B.C., Furie B., Gibbins J.M. Platelet PECAM-1 inhibits thrombus formation *in vivo*. *Blood.* 2006;107(2):535-541. DOI 10.1182/blood-2005-04-1512.
- Felding-Habermann B. Integrin adhesion receptors in tumor metastasis. *Clin. Exp. Metastasis.* 2003;20(3):203-213.
- Garona J., Pifano M., Orlando U.D., Pastrian M.B., Iannucci N.B., Ortega H.H., Podesta E.J., Gomez D.E., Ripoll G.V., Alonso D.F. The novel desmopressin analogue [V4Q5]dDAVP inhibits angiogenesis, tumour growth and metastases in vasopressin type 2 receptor-expressing breast cancer models. *Int. J. Oncol.* 2015;46(6):2335-2245. DOI 10.3892/ijo.2015.2952.
- Ghosh P.M., Mikhailova M., Bedolla R., Kreisberg J.I. Arginine vasopressin stimulates mesangial cell proliferation by activating the epidermal growth factor receptor. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001;280(6):F972-F979. DOI 10.1152/ajprenal.2001.280.6.F972.
- Goodison S., Urquidí V., Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *Mol. Pathol.* 1999;52(4):189-196.
- Gratzinger D., Canosa S., Engelhardt B., Madri J.A. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 modulates endothelial cell motility through the small G-protein Rho. *FASEB J.* 2003;17(11):1458-1469. DOI 10.1096/fj.02-1040.com.
- Gutkowska J., Miszkurka M., Danalache B., Gassanov N., Wang D., Jankowski M. Functional arginine vasopressin system in early heart maturation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(4):H2262-H2270. DOI 10.1152/ajpheart.01320.2006.
- Heemskerk J.W., Siljander P.R., Bevers E.M., Farndale R.W., Lindhout T. Receptors and signalling mechanisms in the procoagulant response of platelets. *Platelets.* 2000;11(6):301-306.
- Innamorati G., Le Gouill C., Balamotis M., Birnbaumer M. The long and the short cycle. Alternative intracellular routes for trafficking of G-protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem.* 2001;276(16):13096-13103. DOI 10.1074/jbc.M009780200.
- Kanwar S., Woodman R.C., Poon M.C., Murohara T., Lefer A.M., Davenpeck K.L., Kubes P. Desmopressin induces endothelial P-selectin expression and leukocyte rolling in postcapillary venules. *Blood.* 1995;86(7):2760-2766.
- Kaufmann J.E., Oksche A., Wollheim C.B., Gonther G., Rosenthal W., Vischer U.M. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J. Clin. Invest.* 2000;106(1):107-116. DOI 10.1172/JCI9516.
- Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N., Hiroyama M., Nonoguchi H., Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol. Rev.* 2012;92(4):1813-1864. DOI 10.1152/physrev.00035.2011.
- Krock B.L., Skuli N., Simon M.C. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1117-1133. DOI 10.1177/1947601911423654.
- Kunicki T.J., Annis D.S., Felding-Habermann B. Molecular determinants of arg-gly-asp ligand specificity for beta3 integrins. *J. Biol. Chem.* 1997;272(7):4103-4107.
- Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M., Ashton R.C., Seo S., D'Alessandro D., Oz M.C., Oliver J.A. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997;95(5):1122-1125.
- Lertkiatmongkol P., Liao D., Mei H., Hu Y., Newman P.J. Endothelial functions of PECAM-1 (CD31). *Curr. Opin. Hematol.* 2016;23(3):253-259. DOI 10.1097/MOH.0000000000000239.
- Liu Y., Zhao F., Gu W., Yang H., Meng Q., Zhang Y., Yang H., Duan Q. The roles of platelet GPIIb/IIIa and $\alpha\beta 3$ integrins during hela cells adhesion, migration, and invasion to monolayer endothelium under static and dynamic shear flow. *J. Biomed. Biotechnol.* 2009;2009(829243):1-9. DOI 10.1155/2009/829243.
- Liu Z., Wang F., Chen X. Integrin $\alpha\beta 3$ -targeted cancer therapy. *Drug Dev. Res.* 2008;69(6):329-339. DOI 10.1002/ddr.20265.
- Lolait S.J., O'Carroll A.M., McBride O.W., König M., Morel A., Brownstein M.J. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. *Nature.* 1992;357(6376):336-339.
- Lu S.J., Feng Q., Ivanova Y., Luo C., Li T., Li F., Honig G.R., Lanza R. Recombinant HoxB4 fusion proteins enhance hematopoietic differentiation of human embryonic stem cells. *Stem Cells Dev.* 2007;16(4):547-559. DOI 10.1089/scd.2007.0002.
- MacKinnon A.C., Tufail-Hanif U., Wheatley M., Rossi A.G., Haslett C., Seckl M., Sethi T. Targeting V1A-vasopressin receptors with [Arg6, D-Trp7,9, NmePhe8]-substance P (6-11) identifies a strategy to develop novel anti-cancer therapies. *Br. J. Pharmacol.* 2009;156(1):36-47. DOI 10.1111/j.1476-5381.2008.00003.x.
- Mahalingam B., Van Agthoven J.F., Xiong J.-P., Alonso J.L., Adair B.D., Rui X., Anand S., Mehrbod M., Mofrad M.R.K., Burger C., Goodman S.L., Arnaout M.A. Atomic basis for the species-specific inhibition of αV integrins by monoclonal antibody 17E6 is revealed by the crystal structure of $\alpha V\beta 3$ ectodomain-17E6 fab complex. *J. Biol. Chem.* 2014;289(20):13801-13809. DOI 10.1074/jbc.M113.546929.
- Maharaj A.S., Saint-Geniez M., Maldonado A.E., D'Amore P.A. Vascular endothelial growth factor localization in the adult. *Am. J. Pathol.* 2006;168(2):639-648. DOI 10.2353/ajpath.2006.050834.
- Mannucci P.M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood.* 1997;90(7):2515-2521.
- Mayer U., Poschl E., Gerecke D.R., Wagman D.W., Burgeson R.E., Timpl R. Low nidogen affinity of laminin-5 can be attributed to two serine residues in EGF-like motif gamma 2III4. *FEBS Lett.* 1995;365(2-3):129-132.
- McCarthy J.B., El-Ashry D., Turley E.A. Hyaluronan, cancer-associated fibroblasts and the tumor microenvironment in malignant progression. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018;6:48. DOI 10.3389/fcell.2018.00048.
- Nedvetsky P.I., Tamma G., Beulshausen S., Valenti G., Rosenthal W., Klusmann E. Regulation of aquaporin-2 trafficking. Ed. E. Beitz. *Aquaporins. Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2009;133-157.
- Nguyen N., Kumar A., Chacko S., Ouellette R.J., Ghosh A. Human hyaluronan synthase-1 promotes malignant transformation via epithelial-to-mesenchymal transition, micronucleation and centrosome abnormalities. *Cell Commun. Signal.* 2017;15:48. DOI 10.1186/s12964-017-0204-z.

- Ostrowski N.L., Young W.S. Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats. *Endocrinology*. 1993;133(4):1849-1859. DOI 10.1210/endo.133.4.8404628.
- Pequeux C., Keegan B.P., Hagelstein M.T., Geenen V., Legros J.J., North W.G. Oxytocin- and vasopressin-induced growth of human small-cell lung cancer is mediated by the mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocr. Relat. Cancer*. 2004;11(4):871-885. DOI 10.1677/erc.1.00803.
- Privratsky J.R., Paddock C.M., Florey O., Newman D.K., Muller W.A., Newman P.J. Relative contribution of PECAM-1 adhesion and signaling to the maintenance of vascular integrity. *J. Cell Sci*. 2011; 124(9):1477-1485. DOI 10.1242/jcs.082271.
- Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*. 2001;12(5):261-273. DOI 10.1080/09537100120068170.
- Rolli M., Fransvea E., Pilch J., Saven A., Felding-Habermann B. Activated integrin $\alpha v \beta 3$ cooperates with metalloproteinase MMP-9 in regulating migration of metastatic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(16):9482-9487. DOI 10.1073/pnas.1633689100.
- Sackstein R. The biology of CD44 and HCELL in hematopoiesis: the 'step 2-bypass pathway' and other emerging perspectives. *Curr. Opin. Hematol*. 2011;18(4):239-248. DOI 10.1097/MOH.0b013e3283476140.
- Senbanjo L.T., Chellaiah M.A. CD44: A multifunctional cell surface adhesion receptor is a regulator of progression and metastasis of cancer cells. *Front. Cell Dev. Biol*. 2017;5:18. DOI 10.3389/fcell.2017.00018.
- Sequeira Lopez M.L., Chernavsky D.R., Nomasa T., Wall L., Yanagisawa M., Gomez R.A. The embryo makes red blood cell progenitors in every tissue simultaneously with blood vessel morphogenesis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2003;284(4):R1126-R1137. DOI 10.1152/ajpregu.00543.2002.
- Sharova N.P., Melnikova V.I., Khagai I.I., Karpova Y.D., Dmitrieva S.V., Astakhova T.M., Afanas'eva M.A., Popova N.A., Ivanova L.N., Zakharova L.A. Pattern of proteasome expression in Walker 256 tumor cells after their transplantation into the Brattleboro rats with genetic defect of vasopressin synthesis. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2008;419(1):93-97. DOI 10.1134/S1607672908020129.
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem*. 2013;153(1):13-19. DOI 10.1093/jb/mvs136.
- Siiskonen H., Poukka M., Tyynela-Korhonen K., Sironen R., Pasonen-Seppanen S. Inverse expression of hyaluronidase 2 and hyaluronan synthases 1-3 is associated with reduced hyaluronan content in malignant cutaneous melanoma. *BMC Cancer*. 2013;13:181. DOI 10.1186/1471-2407-13-181.
- Sironen R.K., Tammi M., Tammi R., Auvinen P.K., Anttila M., Kosma V.M. Hyaluronan in human malignancies. *Exp. Cell Res*. 2011; 317(4):383-391. DOI 10.1016/j.yexcr.2010.11.017.
- Slevin M., Gaffney J., Kumar S. Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce multiple signaling pathways impacting vascular endothelial cell mitogenesis and wound healing. *J. Biol. Chem*. 2002;277(43):41046-41059. DOI 10.1074/jbc.M109443200.
- Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur. J. Cell Biol*. 2006;85(8):699-715. DOI 10.1016/j.ejcb.2006.05.009.
- Tahara A., Tsukada J., Tomura Y., Yatsu T., Shibasaki M. Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells. *Pharmacol. Res*. 2008;57(2):142-150. DOI 10.1016/j.npep.2010.12.001.
- Thibonnier M., Coles P., Thibonnier A., Shoham M. The basic and clinical pharmacology of nonpeptide vasopressin receptor antagonists. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2001;41:175-202. DOI 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.175.
- Thibonnier M., Goraya T., Berti-Mattera L. G protein coupling of human platelet V1 vascular vasopressin receptors. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 1993;264(5):1336-1344. DOI 10.1152/ajpcell.1993.264.5.C1336.
- Tian X., Azpuru J., Hine C., Vaidya A., Myakishev-Rempel M., Ablueva J., Mao Z., Nevo E., Gorbunova V., Seluanov A. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature*. 2013;499(7458):346-349. DOI 10.1038/nature12234.
- Tomasiak M., Stelmach H., Rusak T., Ciborowski M., Radziwon P. Vasopressin acts on platelets to generate procoagulant activity. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2008;19(7):615-624. DOI 10.1097/MBC.0b013e328309905d.
- van der Meijden P.E.J., Heemskerk J.W.M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019;16(3):166-179. DOI 10.1038/s41569-018-0110-0.
- Vigetti D., Deleonibus S., Moretto P., Bowen T., Fischer J.W., Grandoch M., Oberhuber A., Love D.C., Hanover J.A., Cinquetti R., Karousou E., Viola M., D'Angelo M.L., Hascall V.C., De Luca G., Passi A. Natural antisense transcript for hyaluronan synthase 2 (HAS2-AS1) induces transcription of HAS2 via protein O-GlcNAcylation. *J. Biol. Chem*. 2014;289(42):28816-28826. DOI 10.1074/jbc.M114.597401.
- Voelcker V., Gebhardt C., Averbeck M., Saalbach A., Wolf V., Weih F., Sleeman J., Anderegg U., Simon J. Hyaluronan fragments induce cytokine and metalloprotease upregulation in human melanoma cells in part by signalling via TLR4. *Exp. Dermatol*. 2008;17(2):100-107. DOI 10.1111/j.1600-0625.2007.00638.x.
- Wang Z., Zhao K., Hackert T., Zuller M. CD44/CD44v6 a reliable companion in cancer-initiating cell maintenance and tumor progression. *Front. Cell Dev. Biol*. 2018;6:97. DOI 10.3389/fcell.2018.00097.
- Weber M.R., Zuka M., Lorgier M., Tschan M., Torbett B.E., Zijlstra A., Quigley J.P., Staffin K., Eliceiri B.P., Krueger J.S., Marchese P., Ruggeri Z.M., Brunhilde H., Felding B.H. Activated tumor cell integrin $\alpha v \beta 3$ cooperates with platelets to promote extravasation and metastasis from the blood stream. *Thromb. Res*. 2016;140(Suppl. 1):S27-S36. DOI 10.1016/S0049-3848(16)30095-0.
- Williams K., Motiani K., Giridhar P.V., Kasper S. CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre)metastatic niches. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2013;238(3):324-338. DOI 10.1177/1535370213480714.
- Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Hempel D., Tucker S.C., Honn K.V. Platelets and cancer angiogenesis nexus. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):249-262. DOI 10.1007/s10555-017-9673-1.
- Yang C., Cao M., Liu H., He Y., Xu J., Du Y., Liu Y., Wang W., Cui L., Hu J., Gao F. The high and low molecular weight forms of hyaluronan have distinct effects on CD44 clustering. *J. Biol. Chem*. 2012; 287(51):43094-43107. DOI 10.1074/jbc.M112.349209.
- Zachary I., Rozengurt E. Focal adhesion kinase (p125FAK): a point of convergence in the action of neuropeptides, integrins, and oncogenes. *Cell*. 1992;71(6):891-894.
- Zhang J., Zhang F., Niu R. Functions of Shp2 in cancer. *J. Cell Mol. Med*. 2015;19(9):2075-2083. DOI 10.1111/jcmm.12618.
- Zhao T.M., Newman P.J. Integrin activation by regulated dimerization and oligomerization of platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM)-1 from within the cell. *J. Cell Biol*. 2001;152(1):65-73.
- Zhu J.X., Cao G., Williams J.T., Delisser H.M. SHP-2 phosphatase activity is required for PECAM-1-dependent cell motility. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2010;299(4):C854-C865. DOI 10.1152/ajpcell.00436.2009.

ORCID ID

I.I. Khgaya orcid.org/0000-0003-0545-4311

Acknowledgements. This work was supported by State Budgeted Project 0324-2019-0041.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received March 11, 2019. Revised April 4, 2019. Accepted April 5, 2019.