УДК 612.135
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14

П. В. МИХАЙЛОВ, А. В. МУРАВЬЕВ, И. А. ТИХОМИРОВА, И. А. ОСЕТРОВ

Современный взгляд на роль перицитов в микроциркуляции

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1
E-mail: mpv.yar@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.24 г.; принята к печати 19.04.24 г.

Резюме

Перициты были обнаружены примерно 150 лет назад, и их название можно перевести, как обхватывающие клетки. Расположение перицитов на наружной стенке капилляров, наличие отростков и тесный контакт с соседними эндотелиальными клетками привели к предположению об их роли в регуляции капиллярного кровотока. За последние годы появилось большое количество публикаций, подтверждающих эту гипотезу. Более того, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что перициты являются многофункциональными клетками и играют заметную, а иногда и ключевую роль в таких процессах, как регуляция тканевого кровотока, функционирование гематоэнцефалического барьера, ангиогенез и ремоделирование сосудов, иммунные реакции. Показано участие перицитов в патогенезе ряда заболеваний и продемонстрирована потенциальная возможность использования их в качестве мишеней для терапевтических воздействий.

Ключевые слова: *перициты, микроциркуляция, капиллярный кровоток, эндотелий, регуляция кровотока*

Для цитирования: *Михайлов П. В., Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Осетров И. А. Современный взгляд на роль перицитов в микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):4–14. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14.*

UDC 612.135
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14

P. V. MIKHAILOV, A. V. MURAVEV, I. A. TIKHOMIROVA, I. A. OSETROV

Modern view on the role of pericytes in the microcirculation

Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia
108/1, Respublikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000
E-mail: mpv.yar@yandex.ru

Received 22.02.24; accepted 19.04.24

Summary

Pericytes were discovered about 150 years ago and their name can be translated as enveloping cells. The location of pericytes on the outer wall of capillaries, the presence of appendages and close contact with neighboring endothelial cells of the capillaries resulted in the hypothesis of their participation in the capillary blood flow control. Over the last years, a large number of publications confirming this hypothesis have appeared. Moreover, the data accumulated to date indicate that pericytes are multifunctional cells and play a significant and sometimes key role in such processes as regulation of tissue blood flow, functioning of the blood-brain barrier, angiogenesis, vascular remodeling, and immune responses. The participation of pericytes in the pathogenesis of certain diseases has been shown and the potential for their use as targets for therapeutic effects has been demonstrated.

Keywords: *pericytes, microcirculation, capillary blood flow, endothelium, blood flow regulation*

For citation: *Mikhailov P. V., Muravev A. V., Tikhomirova I. A., Osetrov I. A. Modern view on the role of pericytes in the microcirculation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(2):4–14. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14.*

Введение

Микроциркуляция (МЦ) включает в себя мельчайшие кровеносные сосуды, выполняющие транспортную, обменную и регуляторную функции в системе кровообращения. Сильная зависимость объемного кровотока от диаметра сосуда лежит в основе регуляции тканевой перфузии, и традиционно ключевую роль в этом процессе отводили артериолам [1, 2]. Поскольку стенка артериол в отличие от капилляров содержит слой гладкомышечных клеток, то полагали, что активная регуляция кровотока возможна только на прекапиллярном уровне. Однако исследования последних десятилетий с использованием современных методов конфокальной и многофотонной визуализации трехмерных структур в сочетании с оптогенетическими инструментами и применением генетически закодированных репортеров существенно расширили наше представление о функции капилляров [3–5].

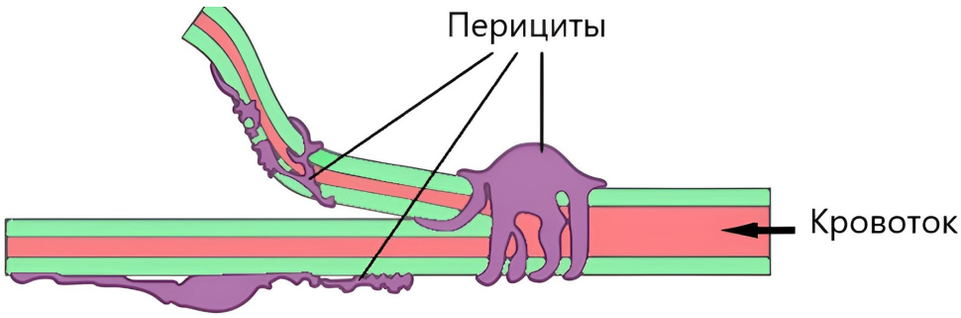

Рис. 1. Расположение перицитов на наружной поверхности микрососудов
Fig. 1. Location of pericytes on the outer surface of microvessels

Более столетия назад уже было известно, что капилляры могут быть окружены особым типом клеток, которые впервые были описаны французским ученым Шарлем-Мари Бенджамином Руже [6]. Позднее Карл Вильгельм Циммерман назвал их «клетками Руже» и ввел термин «перициты», чтобы указать на их близость к эндотелиальным клеткам [7]. В этих ранних работах с высокой детализацией и точностью была описана морфология перицитов и отмечено их структурное разнообразие. Было установлено, что в разных тканях перициты могут различаться по своему строению, пластичности, выполняемым функциям, и даже внутри одного органа можно выделить разные подтипы этих клеток [8]. Гетерогенность перицитов долгое время затрудняла понимание их функции в организме и до сих пор продолжает оставаться причиной разногласий [3, 9, 10]. Расположение перицитов на наружной поверхности эндотелиальных клеток и наличие у них отростков быстро привели к появлению гипотезы об их причастности к регуляции капиллярного кровотока [11]. Накопленные к настоящему времени данные показывают многофункциональность перицитов и их органоспецифичность: продемонстрирована способность перицитов к сокращению и возможность изменять диаметр капилляров, описана их связь с делением и дифференцировкой эндотелиальных клеток в процессе ангиогенеза и ремоделирования сосудов, показано их участие в контроле проницаемости капилляров и функционировании гематоэнцефалического барьера, кроме этого установлена их активная роль в обеспечении иммунных реакций [12–14]. Несмотря на большое число экспериментальных работ, посвященных исследованию функций перицитов, проблему нельзя считать полностью решенной, а экспоненциальный рост интереса к этому направлению сосудистой биологии за последние десятилетия и наличие противоречивых результатов требуют анализа накопившихся данных и их обсуждения.

Структура и распределение перицитов в сосудах микроциркуляции

Перициты располагаются на наружной поверхности капилляров и своими отростками могут как обхватывать микрососуд, так и распространяться в продольном его направлении, переходя на область прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул (рис. 1) [3, 15, 16]. Значительная часть границы между перицитами и эндотелием разделена базальной мембраной, благодаря которой эти типы клеток можно различить и идентифицировать с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Перициты имеют круглое ядро, эндоплазматическую сеть и относительно небольшой объем цитоплазмы. Ядро зрелых капиллярных перицитов приобретает дисковидную форму и состоит преимущественно из гетерохроматина. В цитоплазме располагаются митохондрии, эндоплазматический ретикулум, липосомы, диктиосомы, частицы гликогена и органеллы, продуцирующие белок [17].

В зависимости от особенностей сосудистого русла органа перициты могут иметь различную форму: от типично плоской и звездчатой в центральной нервной системе (ЦНС) до более округлой в почках [18]. Характерной особенностью капиллярных перицитов является наличие многочисленных цитоплазматических пальцеобразных отростков, которые содержат миофиламенты актина, миозина и тропомиозина [19]. Сома перицитов часто располагается в точках ветвления капилляров, от нее вдоль каждой сосудистой ветви распространяются первичные отростки. От первичных отростков в перпендикулярном направлении отходят вторичные, которые могут частично окружать капилляр и образовывать связи с эндотелиальными клетками [20].

На сегодняшний день известны три типа межклеточных соединений между перицитами и эндотелием: гнездовые, щелевые и при помощи адгезионных бляшек [21]. В областях, где отсутствует базальная мембрана, цитоплазматические удлинения перицитов встроены в эндотелиальные впячивания, включающие белок адгезивных контактов N-кадгерин или щелевые контакты при помощи гемиканалов коннексина 43 (CX43) (рис. 2). Этими механизмами обеспечивается прямая химическая связь между соседними клетками посредством диффузии питательных субстратов, метаболитов, вторичных мессенджеров, ионов и ряда других веществ [3]. Адгезионные бляшки представляют собой точки контакта между перицитами и эндотелием, посредством которых клетки скрепляются друг с другом и с внеклеточным матриксом, формируя актиновый цитоскелет. Эта связь осуществляется при участии фибронектина и интегринов. Адгезионные соединения мембранных белков придают микрососуду структурную стабильность и обеспечивают его целостность [22].

Наблюдаются существенные различия в плотности перицитов в разных органах. Наибольшую

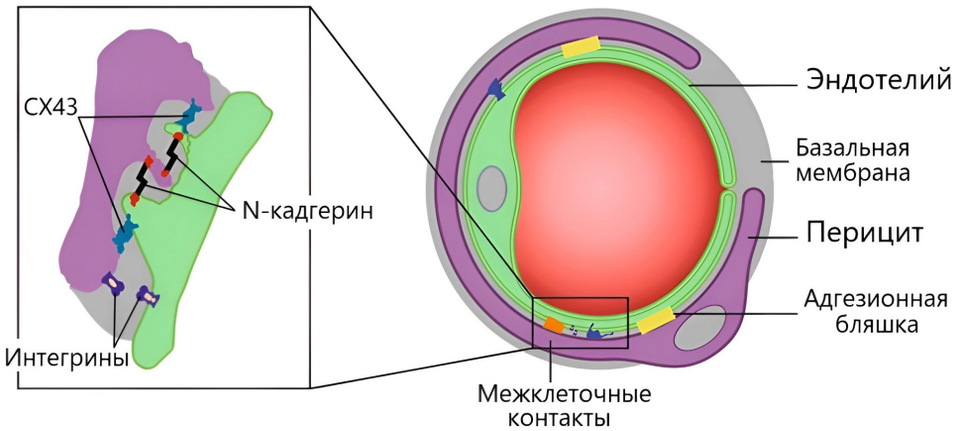

Рис. 2. Различные типы межклеточных соединений между перицитами и эндотелием
Fig. 2. Different types of intercellular connections between pericytes and endothelium

плотность отмечают в ЦНС и сетчатке, в них соотношение числа эндотелиальных клеток и перицитов составляет 1:1 [23–25]. В почках и сердце соотношение этих типов клеток – 2,5:1, в легких – 8:1, печени и коже – 10:1, в скелетных мышцах – 100:1 [26–29]. Отсутствие перицитов в определенном регионе микрососуда может привести к нарушению его целостности и расстройству функций. Например, пролиферативная ретинопатия устойчиво ассоциируется с пониженной плотностью перицитов в микрососудах сетчатки [30, 31].

Биомаркеры перицитов

Долгое время было невозможно точно отличить перициты от других клеток сосудистой стенки. С появлением и развитием флуоресцентной и конфокальной микроскопии, а также генетических инструментов исследования было обнаружено более двух десятков молекулярных маркеров для идентификации перицитов. Среди них β-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFRβ), нейроглиальный антиген 2 (NG2), молекула адгезии клеток меланомы (CD146) и т. д. [31–33]. В нормальных условиях PDGFRβ экспрессируется только в перицитах, однако после травмирующих воздействий он может синтезироваться другими клетками и накапливаться вокруг мест повреждения [24, 34]. NG2 высвобождается клеточными компонентами стенок неоваскулярных структур, такими как кардиомиоциты в эмбриональном сердце, развивающиеся гладкомышечные клетки в крупных сосудах и перициты в неоваскулярных микрососудах [35, 36]. В мозге мышей CD146 сначала экспрессируется на незрелых эндотелиальных клетках капилляров, непокрытых перицитами. По мере созревания сосуда и развития перицитарной сети CD146 экспрессируется только перицитами и не обнаруживается в эндотелиальных клетках [37].

Недавно было обнаружено, что флуоресцентный краситель Ниссля NeuroTrace 500/525 специфически маркирует перициты головного мозга и позволяет получать прижизненные оптические изображения этих клеток. Во многом благодаря этому методу удалось установить, что капиллярные перициты представляют собой особую группу клеток с уникальными морфологическими, молекулярными и функциональными характеристиками [33, 38]. К сожалению, в настоящее время не существует единого молекулярного маркера, который можно было бы использовать для идентификации всей популяции перицитов. Специфичность и надежность используемых в настоящее время идентификаторов зависят от стадии развития клетки, патологической реакции, культуры *in vitro* и некоторых других факторов [39]. Поэтому для повышения точности распознавания перицитов используют комбинацию двух или более специфических молекулярных маркеров [3].

Сократительная функция перицитов

Поскольку в капиллярах отсутствуют гладкомышечные клетки, то долгое время считалось, что они не могут оказывать активного влияния на тканевую перфузию и вазомоторная регуляция осуществляется в основном артериолами [1, 2]. Однако данные исследований последних лет не подтверждают этого предположения [3, 40–42]. Было показано, что усиление коронарного кровотока, а также кровотока в скелетных мышцах не связаны с рекрутированием дополнительных капилляров [43, 44], а при реализации терморегуляторных реакций выраженное (на 35–80 %) повышение перфузии кожи сопровождалось весьма ограниченным (на 8–10 %) приростом числа функционирующих капилляров [45]. В этой ситуации значительные резервы перфузии, характерные для этих органов, вероятно, связаны с изменением просвета капилляров. В последние десятилетия возросло число экспериментальных работ, в которых обсуждается активное участие перицитов в этом процессе. Стратегически выгодное расположение перицитов, их строение и тот факт, что они могут покрывать до 90 % площади поверхности капилляров, позволяют рассматривать их как серьезных претендентов на роль регуляторов капиллярного кровотока [5, 46–48].

В недавних исследованиях установлено, что капиллярные перициты имеют рецепторы к вазоактивным молекулам и своей сократительной активностью могут изменять просвет капилляров [18, 32, 49]. При этом сократительная способность перицитов в разных сегментах капилляров может различаться. В большей мере ее демонстрируют клетки, находящиеся на крайних участках капилляра, приближен-

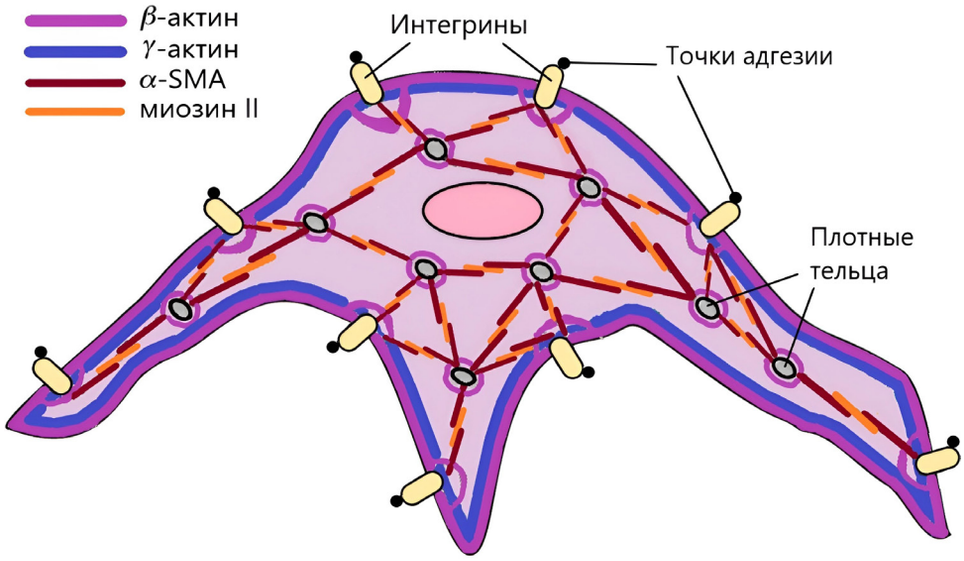

Рис. 3. Предполагаемая организация актиновых филаментов и миозина II в перицитах
Fig. 3. The proposed organization of actin filaments and myosin II in pericytes

ных к артериоле или венуле, следовательно, регуляция капиллярного кровотока может осуществляться в этих капиллярных сегментах [32].

В исследованиях с использованием просвечивающей электронной микроскопии было установлено наличие в перицитах сети актиновых филаментов, окружающих фокальные точки адгезии в плазматической мембране, а также плотных телец в цитоплазме [50–52] (рис. 3). При этом цитоплазматические β-изоформы актина концентрируются вблизи мембраны и вокруг плотных телец, тогда как цитоплазматический актин γ-изоформы в основном локализуется в кортикальной области клетки. Предположительно, α-актин гладкомышечных клеток (α-SMA) вместе с нитями миозина располагается между фокальными точками адгезии и плотными тельцами, образуя сократительные структуры [53] (рис. 3).

Показано, что сужение капилляров происходит, когда уровень Ca^{2+} в перицитах увеличивается, например, при действии норадреналина, фенилэфрина или эндотелина-1. Напротив, расширение капилляров наблюдается, когда уровень Ca^{2+} падает в ответ на аденозин или оксид азота (NO) [44–47, 54–56].

Реализация NO-зависимого регуляторного пути может запускаться, например, при прохождении эритроцитов через капилляры, просвет которых меньше размера клеток крови [57–59]. При тесном контакте создаются условия для экспрессии NO как эндотелиальными клетками в ответ на изменения сдвиговых условий, так и эритроцитами при их значительной деформации [57, 59–61]. Кроме этого, NO может позитивно изменять деформируемость самих эритроцитов, что в комплексе с вазодилатацией способствует их более эффективному пассажу через капилляры и снижению сопротивления кровотоку [56, 61–63].

Значительный функциональный диапазон реакций на вазоактивные стимулы позволяет отнести перициты к основным регуляторам капиллярного кровотока во многих органах [3, 15, 16]. Показано, что электростимуляция капиллярных перицитов сетчатки глаза вызывала сужение капилляров более чем на 70 %, при этом уменьшение просвета капилляра происходило именно в месте его «обхвата» перицитом [41]. Стимуляция капилляра на участке, свободном от перицитов, не вызывала сосудистых ответов и не приводила к активации рядом расположенных перицитов, что указывает на их самостоятельное, изолированное участие в регуляции диаметра капилляров при действии электрического стимула [41, 64].

В исследованиях дилатации микрососудов головного мозга с синхронной визуализацией артериол и капилляров было установлено, что капилляры расширяются раньше, чем питающая их артериола, и более выраженные изменения наблюдаются в участках, контактирующих с перицитами, чем в зонах, свободных от них [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что расширение капилляров является активным управляемым процессом, а не пассивным ответом на повышение давления, вызванное расширением артериол. Таким образом, не только сужение капилляров, но и их расширение может быть опосредовано активностью перицитов. Возможность увеличения диаметра капилляров в ответ на определенные вазоактивные стимулы подразумевает существование тонуса покоя, который, вероятно, устанавливается перицитами [47].

При ишемических состояниях наблюдается уменьшение просвета капилляров, и в условиях патологии этот процесс может быть необратимым. В исследованиях микрососудов головного мозга, подвергшихся ишемии, отмечено длительное снижение капиллярного кровотока, которое связывают с гибелью перицитов [65, 66]. Подобные события могут быть причиной повреждения нейронов при инсульте, что в свою очередь позволяет считать перициты одной из потенциальных мишеней для действия лекарств, направленных на облегчение последствий инсульта [47].

Возраст-зависимые структурные изменения кожных капилляров, проявляющиеся в уменьшении их просвета, могут быть связаны с уменьшением площади покрытия перицитами сосудистой стенки, а также

сокращением числа сосудов, покрытых перицитами. Это дестабилизирует капиллярный кровоток и может быть причиной возрастного снижения функциональных резервов тканей и органов [67].

Вклад перицитов в формирование гематоэнцефалического барьера

В исследованиях, посвященных формированию и функционированию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), перициты долгое время оставались незамеченными, но в последние годы выяснилось, что эти пристеночные клетки могут как напрямую, так и через посредников влиять на ГЭБ [68–75]. Наиболее надежный и устойчивый эндотелиальный барьер обнаруживается в сосудистых сетях ЦНС и сетчатки, для которых характерна высокая плотность перицитов. В ЦНС перициты контактируют с клетками микроглии, нейронами, эндотелиоцитами и астроцитами, которые вместе образуют так называемую функциональную нейрососудистую единицу [31, 68]. На уровне эндотелиальных соединений перициты участвуют в регуляции ГЭБ посредством прямого физического межклеточного контакта [68, 69]. Показано, что в совместных культурах с эндотелиацитами и астроцитами присутствие перицитов усиливает защитное действие эндотелиального барьера по сравнению с монокультурой эндотелиальных клеток, а дефицит перицитов сопровождается нарушением барьерной функции сосуда [70, 71].

Влияние перицитов на целостность ГЭБ в значительной мере зависит от трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), однако в различных исследованиях описаны противоречивые эффекты этого цитокина. Имеются данные, что TGF-β способствует сохранению и укреплению ГЭБ посредством стабилизации структуры актиновых филаментов в эндотелиальных клетках [72, 73]. В других работах показано, что действие TGF-β приводит к разрушению ГЭБ, которое, предположительно, опосредовано ослаблением поддерживающей функции перицитов [74, 75]. Исследования, выполненные на совместных культурах эндотелиальных клеток и перицитов, показали, что последние регулируют барьерную функцию эндотелия как на пара-, так и на трансклеточном уровнях [70]. Эти данные подтверждаются результатами транскриптомного анализа генов и массивов цитокиновых протеомов, которые демонстрируют связь барьерной функции эндотелиальных клеток, индуцированной перицитами, со снижением профиля провоспалительных цитокинов и регуляторной ролью TGF-β [71].

Участие перицитов в ангиогенезе

До недавнего времени исследования процесса развития сосудов были сосредоточены почти исключительно на эндотелиальных клетках, которые считались основными участниками васкулогенеза и ангиогенеза [76]. Расширение существующих представлений о функциях перицитов в последние годы указывает на их активную роль в этих процессах. Вполне вероятно, что в формировании сосудистых сетей имеет место тонко скоординированное взаимодействие между перицитами и эндотелиальными клетками [77]. Особый интерес представляют ранние этапы развития сосудов, когда оба типа клеток, имея потенциально общее происхождение, проходят стадию дифференцировки [78–80]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дифференцировка перицитов зависит от прямого контакта с эндотелием, следовательно, эндотелиальные клетки дифференцируются первыми и, вероятно, они начинают васкулогенез. Показано, что перициты оказывают влияние в более поздних стадиях развития сосудов – ремоделировании и созревании, при этом не исключено их участие и в васкулогенезе [4]. На сегодняшний день нет полной ясности в том, могут ли перициты дифференцироваться одновременно с появлением эндотелиальных клеток и участвовать в самых ранних стадиях формирования сосудов. Учитывая, что перициты образуют щелевые соединения с эндотелиальными клетками [81], возможно, что они могут обеспечивать инициирующие и/или усиливающие сигналы в процессе васкулогенеза [82]. Предполагается участие перицитов в проангиогенной сигнализации, включая синтез фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [83, 84]. Кроме этого, возможно, что перициты направляют рост эндотелиальных клеток, создавая туннельные нанотрубки на основе коллагена (Col-IV) [85]. На последующих этапах своего развития перициты, вероятно, переходят от непосредственного участия в структурном формировании новых сосудов к различным функциональным ролям, лежащим в основе гомеостаза и физиологии сосудов [3].

Важность изучения фундаментальных вопросов, касающихся разных стадий формирования сосудов и роли в них перицитов, обусловлена возможностью использования последних в качестве мишеней при лечении заболеваний, сопровождающихся серьезными сосудистыми расстройствами, например болезни Альцгеймера [86, 87] и диабетической ретинопатии [88].

Роль перицитов в регуляции иммунитета

Одной из первых реакций иммунной системы на повреждение или действие патогенного раздражителя является воспаление. Установлено, что перициты активно реагируют на провоспалительные стимулы, такие как интерферон гамма (IFN-γ), интерлейкин 1 бета (IL-1β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), секретируя разнообразные цитокины и хемокины [89, 90]. Например, перициты, активированные интерлейкином-17 (IL-17), продуцируют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), тем самым повышают синтез нейтрофилов и их фагоцитарный потенциал [91]. Таким образом, перициты могут воспринимать провоспалительные сигналы, привлекать специализированные иммунные клетки к месту воспаления, усиливая защитные реакции. Так, на клеточной модели гнойного менингита показано, что перициты усиливают воспалительный каскад, генерируемый периваскулярными макрофагами, и способствуют прохождению нейтрофилов через эндотелиальный барьер. При этом проницаемость эндотелиального

барьера для малых молекул не изменялась, что позволяет предположить наличие высокоспецифичного механизма перицит-опосредованного перехода хемокинов [92]. На модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE) у взрослых мышей была продемонстрирована ключевая роль перицитов в контроле транспорта лейкоцитов в ЦНС. Показано, что при недостатке перицитов повышалась смертность животных от массивного притока иммунных клеток в мозг, а при лечении мышей антителами молекул клеточной адгезии (VCAM-1 и ICAM-1) наблюдалось снижение тяжести симптомов [93, 94]. Эти данные свидетельствуют о том, что дисфункция перицитов в сосудистой сети головного мозга может способствовать развитию нейровоспалительных заболеваний [95].

Таким образом, перициты являются важными компонентами иммунного ответа, они реагируют на различные воспалительные стимулы сложными секреторными реакциями, которые способствуют экспрессии множества провоспалительных и противовоспалительных молекул. Перекрестные взаимодействия перицитов с различными типами лейкоцитов и последующее высвобождение хемокинов и молекул адгезии способствуют транспорту иммунных клеток через стенки сосудов к местам воспаления. Дальнейшие исследования механизмов межклеточных взаимодействий и разработка средств, направленных на блокирование или ограничение перицит-зависимой миграции определенных типов лейкоцитов, могут стать многообещающей терапевтической стратегией для купирования воспаления [14].

Перициты при аллергической астме

В исследованиях последних лет была установлена центральная роль перицитов в ремоделировании дыхательных путей при аллергической астме [96, 97]. Было показано, что перициты способны отсоединяться от микроциркуляторного русла и скапливаться в субэпителиальной области в местах хронического воспаления. Для мигрировавших перицитов была характерна повышенная экспрессия α-SMA. Кроме этого, легочные перициты в присутствии TGF-β могут трансдифференцироваться в миофибробласты и формировать фибробластические очаги [97]. Миофибробласты, происходящие из перицитов, способны уклоняться от апоптоза, следовательно, можно предположить, что терапевтическое воздействие на переход перицит-миофибробласты может быть более эффективной тактикой лечения легочного фиброза, чем уничтожение активированных миофибробластов [98].

Роль перицитов в развитии раковых клеток

Большой интерес вызывает установление роли перицитов в опухолевом ангиогенезе, метастазировании, уклонении от иммунной системы хозяина и устойчивости к противораковой терапии [99]. Взаимодействие перицитов головного мозга с клетками глиобластомы повышало экспрессию противовоспалительных цитокинов TGF-β и IL-10, способствуя развитию иммуносупрессивной реакции и росту опухоли [100]. В качестве еще одного механизма, лежащего в основе прогрессирования многих типов рака, рассматривается шаперон-опосредованная аутофагия (chaperon-mediated autophagy – CMA), которая может активироваться при контакте перицитов с раковыми клетками [101]. CMA позволяет клеткам глиобластомы противостоять окислительному стрессу, разрушать антионкогены и подавлять противоопухолевый иммунный ответ [102]. Ингибирование CMA в раковых клетках снижает скорость их пролиферации и метастатическую способность, а также стимулирует иммунные реакции, специфичные для опухолевого антигена [103].

Противоречивость данных о перицитах

Мнение о первичной роли капиллярных перицитов в регуляции тканевого кровотока разделяют не все авторы. Так, в исследованиях микроциркуляторного русла головного мозга мышей показано, что только микрососуды, окруженные клетками с лентовидной морфологией, типичной для гладких мышц, проявляют активные вазомоторные реакции [9, 104]. При этом подчеркивается, что в сосудах диаметром менее 10 мкм наблюдается выраженная неоднородность сократительных свойств, связанная с разными типами пристеночных клеток. Сократительную активность проявляли сосуды, покрытые гладкомышечными клетками, тогда как в сосудах, покрытых перицитами, не наблюдалось вазомоторных реакций [104]. По мнению ряда авторов, спонтанные колебания Ca^{2+} в гладкомышечных клетках коррелировали с изменениями диаметра сосудов, в то время как колебания Ca^{2+} в перицитах не были связаны с просветом капилляров [9, 105, 106]. Важно отметить, что диаметр сосудов и/или порядок их ветвления, которые часто используют, чтобы различить артериолы и терминальные капилляры, не являются надежными детерминантами сократительной способности. Это связано с тем, что микрососуды диаметром менее 10 мкм с порядком ветвления от 1-го до 4-го окружены пристеночными клетками с неодинаковой экспрессией α-SMA и различными сократительными свойствами [9]. Терминальные прекапиллярные гладкомышечные клетки могут немного отличаться от артериолярных, демонстрируя более вытянутую кольцевидную морфологию и более низкие уровни экспрессии α-SMA [107, 108].

Возможными причинами противоречивости взглядов на сократительные способности перицитов могут быть вариации экспериментальных подходов и сложности распознавания различных типов пристеночных клеток сосудов *in vivo*, особенно при переходе между артериолами и капиллярами [109]. Перициты разнородны по своей морфологии, и не все из них могут экспрессировать весь комплекс маркеров, используемых для их идентификации [36]. Более того, экспрессия маркеров может варьироваться между различными органами, стадиями развития клеток и патологическими состояниями [110], а такие характеристики, как порядок ветвления и диаметр сосудов, не всегда являются достаточными и надежными критериями для различения капилляров и артериол. С этими методическими сложностями могут быть связаны неточности в идентификации перицитов

и ошибочное наделение их свойствами гладкомышечных клеток [9, 107, 108].

Исследования последних лет показали, что морфология капиллярных перицитов, вероятно, более разнообразна, чем распространенное представление о них как об однотипных пристеночных клетках сосудов [3–5]. В зависимости от расположения в микрососудистой сети у перицитов обнаруживаются разные структурные особенности, например длинные отростки, распространяющиеся по эндотелиальным клеткам вдоль капилляров [107]. Действительно, продольное расположение отростков, по-видимому, конструктивно не подходит для приложения радиальных сил, способных вызвать изменение диаметра капилляра. Высказано предположение, что такая архитектура перицитов позволяет им формировать сеть для восприятия и передачи сигналов между нервными и сосудистыми компартментами, что подтверждается наличием щелевых контактов между перицитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками [106, 111, 112]. При переходе к сосудам бóльшего диаметра перициты могут обхватывать сегменты сосудов, покрывая почти всю аблюминальную поверхность [113]. Представлено несколько линий доказательств, что при подобной морфологии и способности экспрессировать α-SMA перициты могут регулировать кровоток путем своего сокращения и расслабления [9, 18, 114–117]. Возможно, структурная гетерогенность перицитов может быть обусловлена их локализацией в микроциркуляторном русле подобно эндотелиальным клеткам, которые могут различаться в сосудах разных типов (артериолы, капилляры или венулы), иметь разную архитектуру (непрерывные, фенестрированные или прерывистые) и обладать тканеспецифичными свойствами [118].

Заключение

Таким образом, данные литературы демонстрируют глубокую вовлеченность перицитов во многие физиологические и патологические процессы в организме. Показано участие перицитов в регуляции капиллярного кровотока, функционировании гематоэнцефалического барьера, ангиогенезе и ремоделировании сосудов. Кроме этого, установлена заметная роль перицитов в развитии иммунных реакций и в патогенезе ряда заболеваний, что подтверждает мультипотентность и многофункциональность этого типа клеток.

Перспективы дальнейшего исследования перицитов

В настоящее время изучение функций перицитов вызывает большой интерес у исследователей, о чем свидетельствует экспоненциальный рост числа работ по этой проблеме за последние десятилетия. Отчасти этому способствовало внедрение новых высокотехнологичных методов исследования и появление многочисленных доказательств прямого или опосредованного участия перицитов во многих физиологических процессах. Несмотря на очевидный прогресс в этой области, остаются определенные сложности с точной идентификацией пристеночных клеток сосудов, поэтому важным шагом представляется поиск надежных молекулярных маркеров перицитов.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на изучение механизмов взаимодействия перицитов с другими клетками, участвующими в контроле тканевого кровотока и проницаемости капилляров. На сегодняшний день известны основные участники этого регуляторного процесса, но вклад каждого типа клеток в слаженную систему управления микрососудистыми реакциями, а также механизмы межклеточной коммуникации еще предстоит выяснить. Особую актуальность представляет изучение органоспецифической функции перицитов в нормальных условиях и при различных патологических состояниях, поскольку накопленные на сегодняшний день данные демонстрируют большой потенциал перицитов как мишеней для терапевтических воздействий.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00120. / This research was supported by the grant from the Russian Scientific Fond N22-15-00120.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 79–85. [Kozlov VI. Histophysiology of the microcirculation system. Regional blood circulation and microcirculation. 2003;2(4):79-85. (in Russ.)].

2. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. – 216 с. [Kupriyanov VV, Karaganov YaL, Kozlov VI. Microcirculatory bed. Moscow, Medicine, 1975:216. (in Russ.)].

3. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. Dev Cell. 2011;21(2):193-215. Doi: 10.1016/j.devcel.2011.07.001.

4. Payne LB, Hoque M, Houk C, Darden J, Chappell JC. Pericytes in Vascular Development. Curr Tissue Microenviron Rep. 2020;1(3):143-154. Doi: 10.1007/s43152-020-00014-9.

5. Longden TA, Zhao G, Hariharan A, Lederer WJ. Pericytes and the Control of Blood Flow in Brain and Heart. Annu Rev Physiol. 2023;85:137-164. Doi: 10.1146/annurev-physiol-031522-034807.

6. Rouget C. Memoire sur le developpement, la structures et les pro prietes des capillaires sanguins et lymphatiques. Archs Physiol Norm Pathol. 1873;5:603-633.

7. Zimmermann KW. Der feinere Bau der Blutcapillaren. Z Anat Entwicklungsgesch. 1923;68(1):29-109.

8. Birbrair A. Pericyte biology: development, homeostasis, and disease. Adv Exp Med Biol. 2018;1109:1-3. Doi: 10.1007/978-3-030-02601-1_1.

9. Hill RA, Tong L, Yuan P, Murikinati S, Gupta S, Grutzendler J. Regional Blood Flow in the Normal and Ischemic Brain Is Controlled by Arteriolar Smooth Muscle Cell Contractility and Not by Capillary Pericytes. Neuron. 2015;87(1):95-110. Doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.001.

10. Abdelazim H, Payne LB, Nolan K. Pericyte heterogeneity identified by 3D ultrastructural analysis of the microves-

sel wall. Front Physiol. 2022;13:1016382. Doi: 10.3389/fphys.2022.1016382.

11. Krogh A. A contribution to the physiology of the capillaries. Nobel Lecture. 1920. Available at: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1920/krogh/lecture/

12. Meijer MEM, van Dijk CG, Kramann R, Verhaar MC, Cheng C. Implementation of Pericytes in Vascular Regeneration Strategies. Tissue Eng Part B Rev. 2022;28(1):1-21. Doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0229.

13. Craig DJ, James AW, Wang Y, Tavian M, Crisan M, Péault BM. Blood Vessel Resident Human Stem Cells in Health and Disease. STEM CELLS Transl Med. 2022;11(1):35-43. Doi: 10.1093/stcltm/szab001.

14. Dabravolski SA, Andreeva ER, Eremin II, Markin AM, Nadelyaeva II, Orekhov AN, Melnichenko AA. The Role of Pericytes in Regulation of Innate and Adaptive Immunity. Biomedicines. 2023;11(2):600. Doi: 10.3390/biomedicines11020600.

15. Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic, BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. Nat Neurosci. 2016;19(6):771-783. Doi: 10.1038/nn.4288

16. Winkler EA, Rutledge WC, Kalani MYS, Rolston JD. Pericytes Regulate Cerebral Blood Flow and Neuronal Health at a Capillary Level. Neurosurgery. 2017;81(5):N37-N38. Doi: 10.1093/neuros/nyx457.

17. Bababeygy SR, Cheshier SH, Hou LC, Higgins DM, Weissman IL, Tse VC. Hematopoietic stem cell-derived pericytic cells in brain tumor angio-architecture. Stem Cells Dev. 2008;17(1):11-18. Doi: 10.1089/scd.2007.0117.

18. Hartmann DA, Berthiaume AA, Grant RI, Harrill SA, Koski T, Tieu T, McDowell KP, Faino AV, Kelly AL, Shih AY. Brain capillary pericytes exert a substantial but slow influence on blood flow. Nat Neurosci. 2021;24(5):633-645. Doi: 10.1038/s41593-020-00793-2.

19. Hashitani H., Mitsui R. Role of Pericytes in the Initiation and Propagation of Spontaneous Activity in the Microvasculature. Adv Exp Med Biol. 2019;1124:329-356. Doi: 10.1007/978-981-13-5895-1_14.

20. Petrova TV, Karpanen T, Norrmén C, Mellor R, Tamakoshi T, Finegold D, Ferrell R, Kerjaschki D, Mortimer P, Ylä-Herttuala S, Miura N, Alitalo K. Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. Nat Med. 2004;10(9):974-981. Doi: 10.1038/nm1094.

21. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic, BV. Central nervous system pericytes in health and disease. Nat Neurosci. 2011;14(11):1398-1405. Doi: 10.1038/nn.2946.

22. Nakamura K, Kamouchi M, Arimura K, Nishimura A, Kuroda J, Ishitsuka K, Tokami H, Sugimori H, Ago T, Kitazono T. Extracellular acidification activates cAMP responsive element binding protein via Na+/H+ exchanger isoform 1-mediated Ca^{2+} oscillation in central nervous system pericytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(11):2670-2677. Doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254946.

23. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, He L, Norlin J, Lindblom P, Strittmatter K, Johansson BR, Betsholtz C. Pericytes regulate the blood-brain barrier. Nature. 2010;468(7323):557-561. Doi: 10.1038/nature09522.

24. Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, Singh I, LaRue B, Deane R, Zlokovic BV. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. Neuron. 2010;68(3):409-427. Doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.043.

25. Zhang ZS, Zhou HN, He SS, Xue MY, Li T, Liu LM. Research advances in pericyte function and their roles in diseases. Chin J Traumatol. 2020;23(2):89-95. Doi: 10.1016/j.cjtee.2020.02.006.

26. Nees S, Weiss DR, Senftl A. Isolation, bulk cultivation, and characterization of coronary microvascular pericytes: the second most frequent myocardial cell type in vitro. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(1):H69-H84. Doi: 10.1152/ajpheart.00359.2011.

27. Hellerbrand C. Hepatic stellate cells the pericytes in the liver. Pflügers Archiv. 2013;465(6):775-778. Doi: 10.1007/s00424-012-1209-5.

28. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Madrid JF. Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. Histol Histopathol. 2009;24(7):909-969. Doi: 10.14670/HH-24.909.

29. Rudziak P, Ellis CG, Kowalewska PM. Role and molecular mechanisms of pericytes in regulation of leukocyte diapedesis in inflamed tissues. Mediat Inflamm. 2019;4123605. Doi: 10.1155/2019/4123605.

30. Enge M, Bjarnegård M, Gerhardt H, Gustafsson E, Kalén M, Asker N, Hammes HP, Shani M, Fässler R, Betsholtz C. Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy. EMBO J. 2002;21(16):4307-4316. Doi: 10.1093/emboj/cdf418.

31. Santos GSP, Magno LAV, Romano-Silva MA, Mintz A, Birbrair A. Pericyte plasticity in the brain. Neurosci Bull. 2019;35(3):551-560. Doi: 10.1007/s12264-018-0296-5.

32. Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. Histol Histopathol. 2021;36(6):633-643. Doi: 10.14670/HH-18-314.

33. Naranjo O, Osborne O, Torices S, Toborek M. In vivo targeting of the neurovascular unit: challenges and advancements. Cell Mol Neurobiol. 2022;42(7):2131-2146. Doi: 10.1007/s10571-021-01113-3.

34. Kyyriäinen J, Ekolle Ndode-Ekane X, Pitkänen A. Dynamics of PDGFRβ expression in different cell types after brain injury. Glia. 2017;65(2):322-341. Doi: 10.1002/glia.23094.

35. Ozerdem U, Grako KA, Dahlin-Huppe K, Monosov E, Stallcup WB. NG2 proteoglycan is expressed exclusively by mural cells during vascular morphogenesis. Dev Dyn. 2001;222(2):218-227. Doi: 10.1002/dvdy.1200.

36. Stallcup WB. The NG2 Proteoglycan in Pericyte Biology. Adv Exp Med Biol. 2018;1109:5-19. Doi: 10.1007/978-3-030-02601-1_2.

37. Chen J, Luo Y, Hui H, Cai T, Huang H, Yang F, Yan X. CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(36):7622-e7631. Doi: 10.1073/pnas.1710848114.

38. Damisah EC, Hill RA, Tong L, Murray KN, Grutzendler J. A fluoro-Nissl dye identifies pericytes as distinct vascular mural cells during in vivo brain imaging. Nat Neurosci. 2017;20(7):1023-1032. Doi: 10.1038/nn.4564.

39. Fu J, Liang H, Yuan P, Wei Z. Zhong P. Brain pericyte biology: from physiopathological mechanisms to potential therapeutic applications in ischemic stroke. Front Cell Neurosci. 2023;17:1267785. Doi: 10.3389/fncel.2023.1267785.

40. Cai C, Fordsmann JC, Jensen SH, Gesslein B, Lonstrup M, Hald BO, Zambach SA, Brodin B, Lauritzen MJ. Stimulation-induced increases in cerebral blood flow and local capillary vasoconstriction depend on conducted vascular responses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(25):E5796-E5804. Doi: 10.1073/pnas.1707702115.

41. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of cns capillary diameter by pericytes. Nature. 2006;443(7112):700-704. Doi: 10.1038/nature05193.

42. Fernandez-Klett F, Offenhauser N, Dirnagl U, Priller J, Lindauer U. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(51):22290-22295. Doi: 10.1073/pnas.1011321108.

43. Poole DC, Copp SW, Hirai DM, Musch TI. Dynamics of muscle microcirculatory and blood-myocyte O2 flux during contractions. Acta Physiol (Oxf). 2011;202(3):293-310. Doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02246.x.

44. Tomanek RJ. The coronary capillary bed and its role in blood flow and oxygen delivery: A review. Anat Rec (Hoboken). 2022;305(11):3199-3211. Doi: 10.1002/ar.24951.

45. Михайлов П.В., Остроумов Р.С., Тихомирова И.А. и др. Исследование микроциркуляции и реологии крови у лиц с разным уровнем максимального потребления кислорода // Физиол. человека. – 2022. – Т. 48, № 4. – С. 93–102. [Mikhailov PV, Ostroumov RS, Tikhomirova IA, Muraviev AV, Osetrov IA. Investigation of microcirculation and rheology of blood in individuals with different levels of maximum oxygen consumption Human physiol. 2022;48(4):93-102. (in Russ.)]. Doi: 10.31857/S0131164622040075.

46. Hamilton NB, Attwell D, Hall CN. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: A component of neurovascular coupling in health and disease. Front in Neuroenergetics. 2010;2:1-14. Doi: 10.3389/fnene.2010.00005.

47. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O'Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. Nature. 2014;508:55-60. Doi: 10.1038/nature13165.

48. Almaça J, Weitz J, Rodriguez-Diaz R, Pereira E, Caicedo A. The pericyte of the pancreatic islet regulates capillary diameter and local blood flow. Cell Metabolism. 2018; 27(3):630-644.e4. Doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.016.

49. Burdyga T, Borysova L. Ca(2+) signalling in pericytes. Adv Exp Med Biol. 2018;1109:95-109. Doi: 10.1007/978-3-030-02601-1_8.

50. Herman IM, D'Amore PA. Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins. J Cell Biol. 1985;101(1):43-52. Doi: 10.1083/jcb.101.1.43.

51. DeNofrio D, Hoock TC, Herman IM. Functional sorting of actin isoforms in microvascular pericytes. J Cell Biol. 1989;109(1):191-202. Doi: 10.1083/jcb.109.1.191.

52. Le Beux YJ, Willemot J. Actin- and myosin-like filaments in rat brain pericytes. Anat Rec. 1978;190(4):811-826. Doi: 10.1002/ar.1091900404.

53. Erdener ŞE, Küreli G, Dalkara T. Contractile apparatus in CNS capillary pericytes. Neurophotonics. 2022; 9(2):021904. Doi: 10.1117/1.NPh.9.2.021904.

54. Korpisalo P, Hytönen JP, Laitinen JT, Laidinen S, Parviainen H, Karvinen H, Siponen J, Marjomäki V, Vajanto I, Rissanen TT, Ylä-Herttuala S. Capillary enlargement, not sprouting angiogenesis, determines beneficial therapeutic effects and side effects of angiogenic gene therapy. Eur Heart J. 2011;32:1664-1672. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq433.

55. Methner C, Mishra A, Golgotiu K, Li Y, Wei W, Yanez ND, Zlokovic B, Wang RK, Alkayed NJ, Kaul S, Iliff JJ. Pericyte constriction underlies capillary derecruitment during hyperemia in the setting of arterial stenosis. Am J Physiol. Heart Circ Physiol. 2019;317:H255-H263. Doi: 10.1152/ajpheart.00097.2019.

56. Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Koch F, Werner A, Eder-Negrin P, Diéguez-Hurtado R, Adams RH, Baba HA, Schmidt H, Schuh K, Skryabin BV, Movahedi K, Schweda F, Kuhn M. Endothelial C-type natriuretic peptide acts on Pericytes to regulate microcirculatory flow and blood pressure. Circulation. 2018;138(5):494-508. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383.

57. Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, Sprague RS. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. Physiology (Bethesda). 2009:107-116. Doi: 10.1152/physiol.00038.2008.

58. Jaferzadeh K, Moon I, Bardyn M, Prudent M, Tissot JD, Rappaz B, Javidi B, Turcatti G, Marquet P. Quantification of stored red blood cell fluctuations by time-lapse holographic cell imaging. Biomed Opt Express. 2018;9(10):4714-4729. Doi: 10.1364/BOE.9.004714.

59. Premont RT, Reynolds JD, Zhang R, Stamler JS. Role of Nitric Oxide Carried by Hemoglobin in Cardiovascular Physiology: Developments on a Three-Gas Respiratory Cycle. Circ Res. 2020;126(1):129-158. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315626.

60. Ulker P, Sati L, Celik-Ozenci C, Meiselman HJ, Baskurt OK. Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes. Biorheology. 2009;46(2):121-132. Doi: 10.3233/BIR-2009-0532.

61. Kleinbongard P, Keymel S, Kelm M. New functional aspects of the L-arginine-nitric oxide metabolism within the circulating blood. Thromb Haemost. 2007;98(5):970-974.

62. Zhao Y, Wang X, Noviana M, Hou M. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2018;50(7):621-634. Doi: 10.1093/abbs/gmy055.

63. Муравьев А.В. Роль газовых медиаторов (CO, NO и H_2S) в регуляции кровообращения: анализ участия микрореологии клеток крови // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 91–99. [Muravyov AV. The role of gas mediators (CO, NO and H2S) in the regulation of blood circulation: analysis of the participation of microrheology of blood cells. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(1):91-99. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-91-99.

64. Attrill E, Ramsay C, Ross R, Richards S, Sutherland B A, Keske M A, Eringa E, Premilovac D. Metabolicvascular coupling in skeletal muscle: A potential role for capillary pericytes? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020;47(3):520-528. Doi: 10.1111/1440-1681.13208.

65. Hauck EF, Apostel S, Hoffmann JF, Heimann A, Kempski O. Capillary flow and diameter changes during reperfusion after global cerebral ischemia studied by intravital video microscopy. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24(4):383-391. Doi: 10.1097/00004647-200404000-00003.

66. Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, Can A, Topalkara K, Dalkara T. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. Nat Med. 2009; 15(9):1031-1037. Doi: 10.1038/nm.2022.

67. Fukada K, Kajiya K. Age-related structural alterations of skeletal muscles and associated capillaries. Angiogenesis. 2020;23(2):79-82. Doi: 10.1007/s10456-020-09705-1.

68. Sá-Pereira I, Brites D, Brito MA. Neurovascular unit: a focus on pericytes. Mol Neurobiol. 2012;45(2):327-47. Doi: 10.1007/s12035-012-8244-2.

69. Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood–brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches. Brain Res Rev. 2010;64(2):328-363. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.05.003.

70. Al Ahmad A, Taboada CB, Gassmann M, Ogunshola OO. Astrocytes and pericytes differentially modulate blood-brain barrier characteristics during development and hypoxic insult. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31(2):693-705. Doi: 10.1038/jcbfm.2010.148.

71. Kurmann L, Okoniewski M, Ogunshola OO, Leeners B, Imthurn B, Dubey RK. Transcryptomic Analysis of Human Brain-Microvascular Endothelial Response to -Pericytes: Cell Orientation Defines Barrier Function. Cells. 2021;10(4):963. Doi: 10.3390/cells10040963.

72. Dohgu S, Takata F, Yamauchi A, Nakagawa S, Egawa T, Naito M, Tsuruo T, Sawada Y, Niwa M, Kataoka Y. Brain pericytes contribute to the induction and up-regulation of

blood-brain barrier functions through transforming growth factor-beta production. Brain Res. 2005;1038(2):208-215. Doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.027.

73. Shen W, Li S, Chung SH, Zhu L, Stayt J, Su T, Couraud PO, Romero IA, Weksler B, Gillies MC. Tyrosine phosphorylation of VE-cadherin and claudin-5 is associated with TGF-β1-induced permeability of centrally derived vascular endothelium. Eur J Cell Biol. 2011;90(4):323-332. Doi: 10.1016/j.ejcb.2010.10.013.

74. Atis M, Akcan U, Altunsu D, Ayvaz E, Uğur Yılmaz C, Sarıkaya D, Temizyürek A, Ahıshalı B, Girouard H, Kaya M. Targeting the blood-brain barrier disruption in hypertension by ALK5/TGF-B type I receptor inhibitor SB-431542 and dynamin inhibitor dynasore. Brain Res. 2022;1794:148071. Doi: 10.1016/j.brainres.2022.148071.

75. Schumacher L, Slimani R, Zizmare L, Ehlers J, Kleine Borgmann F, Fitzgerald JC, Fallier-Becker P, Beckmann A, Grißmer A, Meier C, El-Ayoubi A, Devraj K, Mittelbronn M, Trautwein C, Naumann U. TGF-Beta Modulates the Integrity of the Blood Brain Barrier In Vitro, and Is Associated with Metabolic Alterations in Pericytes. Biomedicines. 2023;11(1):214. Doi: 10.3390/biomedicines11010214.

76. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. Circ Res. 2005;97(6):512-523. Doi: 10.1161/01.RES.0000182903.16652.d7.

77. Sinha S, Santoro MM. New models to study vascular mural cell embryonic origin: implications in vascular diseases. Cardiovasc Res. 2018;114(4):481-491. Doi: 10.1093/cvr/cvy005.

78. 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-beta signaling in developing skin vasculature. Cell Rep. 2017;18(12):2991-3004. Doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.069.

79. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. J Biomed Sci. 2018;25(1):21. Doi: 10.1186/s12929-018-0423-7.

80. Brandt MM, van Dijk CGM, Maringanti R, Chrifi I, Kramann R, Verhaar MC, Duncker DJ, Mokry M, Cheng C. Transcriptome analysis reveals microvascular endothelial cell-dependent pericyte differentiation. Sci Rep. 2019;9(1):15586. Doi: 10.1038/s41598-019-51838-x.

81. Durham JT, Dulmovits BM, Cronk SM, Sheets AR, Herman IM. Pericyte chemomechanics and the angiogenic switch: insights into the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy? Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(6):3441-3459. Doi: 10.1167/iovs.14-13945.

82. Iruela-Arispe ML, Davis GE. Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation. Dev Cell. 2009;16(2):222-231. Doi: 10.1016/j.devcel.2009.01.013.

83. Cao R, Xue Y, Hedlund EM, Zhong Z, Tritsaris K, Tondelli B, Lucchini F, Zhu Z, Dissing S, Cao Y. VEGFR1-mediated pericyte ablation links VEGF and PlGF to cancer-associated retinopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(2):856-861. Doi: 10.1073/pnas.0911661107.

84. Eilken HM, Diéguez-Hurtado R, Schmidt I, Nakayama M, Jeong HW, Arf H, Adams S, Ferrara N, Adams RH. Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1. Nat Commun. 2017;8(1):1574. Doi: 10.1038/s41467-017-01738-3.

85. Errede M, Mangieri D, Longo G, Girolamo F, de Trizio I, Vimercati A, Serio G, Frei K, Perris R, Virgintino D. Tunneling nanotubes evoke pericyte/endothelial communication during normal and tumoral angiogenesis. Fluids Barriers CNS. 2018;15(1):28. Doi: 10.1186/s12987-018-0114-5.

86. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, Ma Q,Winkler EA, Ramanathan A, Zlokovic BV. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. Nat Commun. 2013;4:2932. Doi: 10.1038/ncomms3932.

87. 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;8:15296. Doi: 10.1038/ncomms15296.

88. Kisler K, Nelson AR, Rege SV, Ramanathan A, Wang Y, Ahuja A, Lazic D, Tsai PS, Zhao Z, Zhou Y, Boas DA, Sakadžić S, Zlokovic BV. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. Nat Neurosci. 2017;20(3):406-416. Doi: 10.1038/nn.4489.

89. Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, Álvarez-Vallina L, Sanz L. Lipopolysaccharide Activates Toll-like Receptor 4 (TLR4)-mediated NF-κB Signaling Pathway and Proinflammatory Response in Human Pericytes. J Biol Chem. 2014;289(4):2457-2468. Doi: 10.1074/jbc.M113.521161.

90. Stark K, Eckart A, Haidari S, Tirniceriu A, Lorenz M, von Brühl M-L, Gärtner F, Khandoga AG, Legate KR, Pless R, Hepper I, Lauber K, Walzog B, Massberg S. Capillary and arteriolar pericytes attract innate leukocytes exiting through venules and 'instruct' them with pattern-recognition and motility programs. Nat Immunol. 2013;14(1):41-51. Doi: 10.1038/ni.2477.

91. Liu R, Lauridsen HM, Amezquita RA, Pierce RW, Jane-Wit D, Fang C, Pellowe AS, Kirkiles-Smith NC, Gonzalez AL, Pober JS. IL-17 Promotes Neutrophil-Mediated Immunity by Activating Microvascular Pericytes and Not Endothelium. J Immunol. 2016;197(6):2400-2408. Doi: 10.4049/jimmunol.1600138.

92. Gil E, Venturini C, Stirling D, Turner C, Tezera LB, Ercoli G, Baker T, Best K, Brown JS, Noursadeghi M. Pericyte derived chemokines amplify neutrophil recruitment across the cerebrovascular endothelial barrier. Front Immunol. 2022;13:935798. Doi: 10.3389/fimmu.2022.935798.

93. Török O, Schreiner B, Schaffenrath J, Tsai H-C, Maheshwari U, Stifter SA, Welsh C, Amorim A, Sridhar S, Utz SG, Mildenberger W, Nassiri S, Delorenzi M, Aguzzi A, Han MH, Greter M, Becher B, Keller A. Pericytes regulate vascular immune homeostasis in the CNS. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(10):e2016587118. Doi: 10.1073/pnas.2016587118.

94. Ulusoy C, Sekerdag E, Yilmaz V, Yilmaz AB, Atak D, Vural A, Kucukali CI, Karaaslan Z, Kurtuncu M, Gursoy-Ozdemir Y, Tüzün E. Impact of autoimmune demyelinating brain disease sera on pericyte survival. Arch Neuropsychiatry. 2020;58(2):83-86. Doi: 10.29399/npa.27350.

95. Schmitt BM, Laschke MW, Rössler OG, Huang W, Scheller A, Menger MD, Ampofo E. Nerve/glial antigen (NG) 2 is a crucial regulator of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2018;1865(1):57-66. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.09.019.

96. Hough K, Curtiss ML, Blain TJ, Liu R-M, Trevor J, Deshane JS, Thannickal VJ. Airway Remodeling in Asthma. Front Med. 2020;7:191. Doi: 10.3389/fmed.2020.00191.

97. Johnson JR, Folestad E, Rowley JE, Noll EM, Walker SA, Lloyd CM, Rankin SM, Pietras K, Eriksson U, Fuxe J. Pericytes contribute to airway remodeling in a mouse model of chronic allergic asthma. Am J Physiol Cell Mol Physiol. 2015;308(7):L658-L671. Doi: 10.1152/ajplung.00286.2014.

98. Yamaguchi M, Hirai S, Tanaka Y, Sumi T, Tada M, Takahashi H, Watanabe A, Sakuma Y. Pericyte-myofibroblast transition in the human lung. Biochem Biophys Res Commun. 2020;528(2):269-275. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.091.

99. Picoli CC, Gonçalves B, Santos GS, Rocha BG, Costa AC, Resende RR, Birbrair A. Pericytes cross-talks within the tumor microenvironment. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021;1876(2):188608. Doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188608.

100. Valdor R, García-Bernal D, Bueno C, Ródenas M, Moraleda J M, Macian F, Martínez S. Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes through interaction with tumor cells. Oncotarget. 2017;8(40):68614-68626. Doi: 10.18632/oncotarget.19804.

101. Kirchner P, Bourdenx M, Madrigal-Matute J, Tiano S, Diaz A, Bartholdy BA, Will B, Cuervo AM. Proteome-wide analysis of chaperone-mediated autophagy targeting motifs. PLoS Biol. 2019;17(5):e3000301. Doi: 10.1371/journal.pbio.3000301.

102. Arias E, Cuervo AM. Pros and Cons of Chaperone-Mediated Autophagy in Cancer Biology. Trends Endocrinol Metab. 2020;31(1):53-66. Doi: 10.1016/j.tem.2019.09.007.

103. Molina ML, García-Bernal D, Martinez S, Valdor R. Autophagy in the Immunosuppressive Perivascular Microenvironment of Glioblastoma. Cancers (Basel). 2019;12(1):102. Doi: 10.3390/cancers12010102.

104. Grutzendler J, Nedergaard M. Cellular control of brain capillary blood flow: in vivo imaging veritas. Trends Neurosci. 2019;42(8):528-536. Doi: 10.1016/j.tins.2019.05.009.

105. Kornfield TE, Newman EA. Regulation of blood flow in the retinal trilaminar vascular network. J Neurosci. 2014;34(34):11504-11513. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1971-14.2014.

106. Borysova L, Wray S, Eisner D, Burdyga T. How calcium signals in myocytes and pericytes are integrated across in situ microvascular networks and control microvascular tone. Cell Calcium. 2013;54(3):163-174. Doi: 10.1016/j.ceca.2013.06.001.

107. Grant RI, Hartmann DA, Underly RG, Berthiaume AA, Bhat NR, Shih AY. Organizational hierarchy and structural diversity of microvascular pericytes in adult mouse cortex. J Cereb Blood Flow Metab. 2019;39(3):411-425. Doi: 10.1177/0271678X17732229.

108. Vanlandewijck M, He L, Mäe MA, Andrae J, Ando K, Del Gaudio F, Nahar K, Lebouvier T, Laviña B, Gouveia L, Sun Y, Raschperger E, Räsänen M, Zarb Y, Mochizuki N, Keller A, Lendahl U, Betsholtz C. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. Nature. 2018;554(7693):475-480. Doi: 10.1038/nature25739.

109. Vates GE, Takano T, Zlokovic B, Nedergaard M. Pericyte constriction after stroke: the jury is still out. Nat Med. 2010;16(9):959. Doi: 10.1038/nm0910-959.

110. Baek SH, Maiorino E, Kim H, Glass K, Raby BA, Yuan K. Single Cell Transcriptomic Analysis Reveals Organ Specific Pericyte Markers and Identities. Front Cardiovasc Med. 2022;9:876591. Doi: 10.3389/fcvm.2022.876591.

111. Kovacs-Oller T, Ivanova E, Bianchimano P, Sagdullaev BT. The pericyte connectome: spatial precision of neurovascular coupling is driven by selective connectivity maps of pericytes and endothelial cells and is disrupted in diabetes. Cell Discov. 2020;6:39. Doi: 10.1038/s41421-020-0180-0.

112. Payne L, Tewari BP, Dunkenberger L, Bond S, Savelli A, Darden J, Zhao H, Willi C, Kanodia R, Gude R, Powell MD, Oestreich KJ, Sontheimer H, Dal-Pra S, Chappell JC. Pericyte progenitor coupling to the emerging endothelium during vasculogenesis via connexin 43. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(4):e96-e114. Doi: 10.1161/ATVBAHA.121.317324.

113. Ivanova E, Corona C, Eleftheriou CG, Bianchimano P, Sagdullaev BT. Retina-specific targeting of pericytes reveals structural diversity and enables control of capillary blood flow. J Comp Neurol. 2021;529(6):1121-1134. Doi: 10.1002/cne.25011.

114. Gonzales AL, Klug NR, Moshkforoush A, Lee JC, Lee FK, Shui B, Tsoukias NM, Kotlikoff MI, Hill-Eubanks D, Nelson MT. Contractile pericytes determine the direction of blood flow at capillary junctions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(43):27022-27033. Doi: 10.1073/pnas.1922755117.

115. Grubb S, Lauritzen M, Aalkjær C. Brain capillary pericytes and neurovascular coupling. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2021;254:110893. Doi: 10.1016/j.cbpa.2020.110893.

116. Biesecker KR, Srienc AI, Shimoda AM, Agarwal A, Bergles DE, Kofuji P, Newman EA. Glial Cell Calcium Signaling Mediates Capillary Regulation of Blood Flow in the Retina. J Neurosci. 2016;36(36):9435-9445. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1782-16.2016.

117. Rungta RL, Chaigneau E, Osmanski BF, Charpak S. Vascular Compartmentalization of Functional Hyperemia from the Synapse to the Pia. Neuron. 2018;99(2):362-375.e4. Doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.012.

118. Potente M, Makinen T. Vascular heterogeneity and specialization in development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;18(8):477-494. Doi: 10.1038/nrm.2017.36.

Информация об авторах

Михайлов Павел Валентинович – д-р биол. наук, доцент кафедры спортивных дисциплин, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: mpv.yar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1491-3882.

Муравьев Алексей Васильевич – д-р биол. наук, профессор кафедры медико-биологических основ спорта, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: alexei.47@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5502-9164.

Тихомирова Ирина Александровна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины, биологии, теории и методики обучения биологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru ORCID: 0000-0001-9521-4017.

Осетров Игорь Александрович – канд. биол. наук, доцент кафедры спортивных дисциплин, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: igos@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3269-2262.

Authors information

Mikhailov Pavel V. – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Sports Disciplines, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: mpv.yar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1491-3882.

Muravev Aleksei V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medical and Biological Foundations of Sports, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: alexei.47@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5502-9164.

Tikhomirova Irina A. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head, Department of Medicine, Biology, Theory and Methods of Teaching Biology, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9521-4017.

Osetrov Igor A. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Sports Disciplines, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: igos@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3269-2262.