

## РОЛЬ МИКРОЧАСТИЦ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ

© Д. А. Кореньков,<sup>1</sup> О. М. Овчинникова, С. А. Сельков, Д. И. Соколов

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

<sup>1</sup> электронный адрес: d.korenkov@gmail.com

В основе жизнедеятельности человека лежит сложный комплекс приспособительных реакций, в которые вовлечены различные системы организма. Материальной основой этих реакций являются контактные межклеточные взаимодействия и дистанционная передача секретируемых молекул. Дистанционная передача биологически активных веществ реализуется как на системном, так и на локальном уровне. Механизмы, обеспечивающие транспорт веществ в межклеточном пространстве изучены недостаточно. Считается, что одним из возможных способов передачи межклеточного сигнала может быть секреция биологически активных веществ в составе внеклеточных микровезикул. Одним из видов микровезикул являются микрочастицы, которые образуются на поверхности цитоплазматической мембраны клеток и несут комплекс мембранных, цитоплазматических и ядерных молекул белковой и небелковой природы. Микрочастицы клеток сосудистого русла вовлечены в гемокоагуляцию, воспаление и иммунный ответ. Настоящий обзор суммирует современные представления о микрочастицах как носителях сигнала в межклеточных коммуникациях.

**Ключевые слова:** межклеточная коммуникация, внеклеточные микровезикулы, микрочастицы.

**Принятые сокращения:** ЛПС — липополисахарид, PSGL-1 — гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1), VEGF-R2 — рецептор фактора роста эндотелия сосудов второго типа (vascular endothelial growth factor receptor 2).

Межклеточные коммуникации — феномен, объединяющий различные формы взаимодействия клеток, обеспечивающих формирование и поддержание целостности организма. Клетки способны взаимодействовать за счет прямого контакта, локальной и дистанционной передачи секретируемых медиаторных молекул. Установлены внутриклеточные механизмы рецепции, биосинтеза, сортировки, везикулярного транспорта и секреции биоактивных веществ. Однако недостаточно изученными остаются вопросы о механизмах внеклеточной транспортировки сигнала и роли субклеточных образований в этом процессе. Например, при образовании иммунного синапса помимо перекрестной регуляции поверхностных рецепторных молекул происходит их обмен вместе с фрагментами плазматической мембраны между взаимодействующими клетками (Daubeuf et al., 2010; Rosenits et al., 2010). По-видимому, этот процесс передачи мембранных белков, названный трогицитозом, играет роль в презентации антигена и клеточной цитотоксичности (Nakamura et al., 2013). Формирование контактов в виде нанотрубочек также обеспечивает обмен фрагментами плазматической мембраны и цитозоля между контактирующими клетками (Veranic et al., 2008; Romagnoli et al., 2013).

Недавно в качестве транспортной системы стали рассматривать везикулы, продуцируемые клеткой во внеклеточную среду (György et al., 2011). Описаны разнообразные формы внеклеточных везикулярных образований, участвующих в транспортировке биологически активных молекул: микрочастицы плазматической мембраны

(György et al., 2011), экзосомы (Mathivanan et al., 2010), шеддинг-везикулы (Cocucci et al., 2009), нейрональные синаптические везикулы (Takamori et al., 2006) и апоптотические тельца (Mathivanan et al., 2010). Так, отдельные нейромедиаторы транспортируются в постсинаптическую мембрану в составе микровезикул при экзцитотозе мультивезикулярных телец (Klenchin et al., 1998; Takamori et al., 2006). Ряд цитоплазматических и мембранных биоактивных молекул транспортируется путем шеддинга (сбрасывания) микровезикул с поверхности плазматической мембраны (Mac Kenzie et al., 2001; György et al., 2011). Подобные везикулярные структуры образуются при почковании некоторых вирусов из зараженной клетки (Ponillos et al., 2002; Akers, Gonda et al., 2013). Фрагментация апоптотических клеток приводит к формированию относительно крупных везикулярных структур — апоптотических телец (Wickman et al., 2012). Таким образом, передача сигнала при коммуникации клеток осуществляется за счет сложной комбинации процессов везикулярного транспорта, ремоделирования цитоскелета и плазматической мембраны. Формирующийся при этом сигнал может обеспечиваться передачей комплекса медиаторных и транспортных молекул в составе микровезикул (Bargy et al., 1998).

Микрочастицы — везикулярные фрагменты плазматической мембраны диаметром около 50—1000 нм с максимумом распределения 80—400 нм (György et al., 2011a, 2011b). Образование микрочастиц происходит при активации клеток и ассоциировано с делением, миграцией и

гибелью клеток (Del Conde et al., 2005). Микрочастицы являются носителями комплекса мембранных, цитоплазматических и ядерных молекул белковой и небелковой природы (György et al., 2011a, 2011b). В составе микрочастиц обнаружены поверхностные и внутриклеточные молекулы — биоактивные липиды, мембранные адгезионные молекулы, молекулы МНС I и II классов, хемокины, цитокины, ростовые факторы, транскрипционные факторы и микро-РНК (Thery et al., 2009; Camussi et al., 2011; György et al., 2011a, 2011b; Diehl et al., 2012). Предполагается роль микрочастиц в транспортировке матричной РНК (Aliotta et al., 2010). Микрочастицы обнаружены в различных тканях и экскретах организма (György et al., 2011a, 2011b). Показано, что микрочастицы вовлечены в гемокоагуляцию и воспаление (Ardoin et al., 2007), иммунный ответ (Thery et al., 2009) и неогенез (Muralidharan-Chari et al., 2010; Camussi et al., 2011; Lee, D'Asti et al., 2011). Отмечено изменение свойств циркулирующих микрочастиц как при физиологических условиях (Roos et al., 2010), так и при травмах (Saba, Antikatzides, 1979; Morel et al., 2006) и различных заболеваниях (Morel et al., 2004; Simak, Gelderman, 2006; Roos et al., 2010).

Представленный обзор посвящен современным представлениям о микрочастицах как носителях сигнала в межклеточных коммуникациях.

### Образование и состав микрочастиц

Микрочастицы индуцируются при активации или апоптозе клетки. Формирование микрочастиц ассоциировано с делением, адгезией и локомоцией клеток (Schara et al., 2009). Так, образование микрочастиц стимулируют цитокины (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  (Mutin et al., 1997; Jimenez et al., 2003)), бактериальные ЛПС (Aleman et al., 2011; Soop et al., 2013), гормоны (ангиотензин II (Burger et al., 2011)), компоненты свертывания крови (тромбин (Laffont et al., 2013)), механический стресс (изменение силы вязкого трения — напряжения сдвига (Nomura et al., 2001)), а также сборка мембраноатакующего комплекса компонента C5—C9 на поверхности клетки (Hamilton et al., 1990; Simak, Gelderman, 2006). Запуск апоптоза цитотоксическими агентами приводит к выработке микрочастиц клеткой (Simak, Gelderman, 2006). Универсальными индукторами образования микрочастиц *in vitro* являются цитостатики (Boles et al., 2012), культивирование в обедненных средах (Aharon, Tamari et al., 2008), Ca<sup>2+</sup>-ионофоры (Aharon et al., 2008; Yin et al., 2008) и повышение внеклеточной концентрации ионов Ca<sup>2+</sup> (Crawford et al., 2010).

Процесс формирования микрочастиц является энергетически зависимым процессом, сопровождающимся мобилизацией внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и активацией белков Rho/ROCK-зависимого сигнального пути, регулирующего динамику актиновых микрофиламентов клетки (Burger et al., 2011; Morel et al., 2011). Установлено, что ключевым процессом образования микрочастиц является ремоделирование плазматической мембраны и цитоскелета клетки. Формирование микрочастиц ассоциировано с феноменами образования микродоменов (Simons, Sampaio, 2011), нарушения липидной асимметрии (Morel et al., 2011) и блеббинга (формирования выпячиваний) плазматической мембраны (Chargas et al., 2008).

На примере клеток линии ТНР-1, стимулированных ЛПС, показана кинетика образования микрочастиц

(Mac Kenzie et al., 2001). Стимуляция этих клеток АТФ инициирует немедленную мобилизацию внутриклеточных катионов. Нарушение липидной асимметрии плазматической мембраны и шеддинг микрочастиц в межклеточное пространство происходят в течение 1—20 с после введения активатора. В той же работе показано, что судьба продуцирующей микрочастицы клетки зависит от продолжительности стимуляции. Так, в отличие от продолжительного действия АТФ изменения при короткой стимуляции клеток (менее 10 мин) носили обратимый характер и большая часть клеток сохраняла жизнеспособность.

Структурными компонентами микрочастиц являются липидные рафты — мембранные микродомены, участвующие в сортировке, везикулярном транспорте, кластеризации рецепторных комплексов и проведении сигнала в клетку (Simons, Sampaio, 2011; Sonnino, Prinetti, 2013). В частности, липидные рафты играют важную роль в отпочковывании внутриклеточных везикул (Simons, Sampaio, 2011). По-видимому, организация этих мембранных микродоменов также играет важную роль в формировании микрочастиц. Так, при стимуляции клетки происходят формирование и перестройка липидных рафтов, которые обеспечивают перераспределение белков на поверхности плазматической мембраны клетки (Wolf et al., 2006). Липидные рафты могут быть вовлечены в формирование микрочастиц, поскольку в этих микродоменах возможна сборка формирующих белков для везикулярных структур (Iglis et al., 2006). Показано, что в микрочастицах происходит селективное накопление белков и липидов, характерных для липидных рафтов клетки (Del Conde et al., 2005; Bernimoulin et al., 2009; Burger et al., 2011). Таким образом, селекция мембранных белков в составе микрочастиц может регулироваться постсинтетическими механизмами транспорта и сегрегации белка на плазматической мембране клетки (Bernimoulin et al., 2009).

Одним из устоявшихся представлений о механизмах формирования микрочастиц является изменение активности системы мембранных транспортеров — аминокислотных фосфорилированных транслоказ, поддерживающих аккумуляцию аминокислотных фосфорилированных (фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина) во внутреннем листке плазматической мембраны. Вследствие мобилизации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> происходят инактивация флиппазы (транслоказы аминокислотных фосфорилированных во внутренний листок мембраны) и активация фосфолипидной скрамбазы (фермента, распределяющего аминокислотных фосфорилированных), что приводит к симметричному распределению фосфатидилсерина между внутренним и наружным листками плазматической мембраны (Morel et al., 2011). Подобные изменения в липидном составе плазматической мембраны приводят к дезинтеграции компонентов субмембранного цитоскелета, что может способствовать образованию микрочастиц (Piccin et al., 2007; Morel et al., 2011). По-видимому, нарушение мембранной асимметрии липидов наблюдается при активации клетки или в случае необратимых процессов ее гибели (Mac Kenzie et al., 2001; Simak, Gelderman, 2006). Так, экспозиция фосфатидилсерина на поверхности активированных клеток линии ТНР-1 носит обратимый характер при ограниченной стимуляции клеток (Mac Kenzie et al., 2001). Продолжительная активация приводит к гибели клеток и увеличению доли фосфатидилсерин-положительных микрочастиц. Однако часть микрочастиц не экспонирует этот фосфолипид (Bernimoulin et al., 2009).

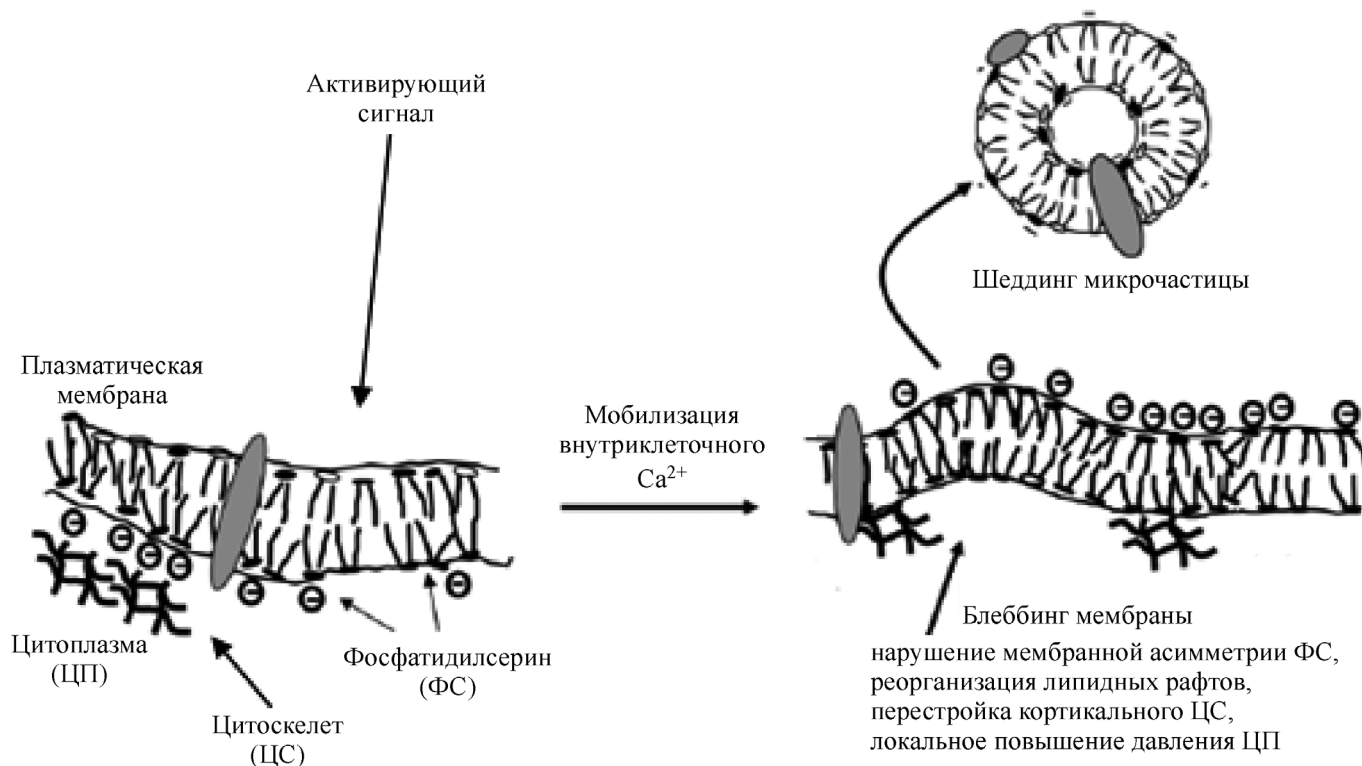


Рис. 1. Модель образования микрочастицы.

По: Miguet et al., 2008, с модификациями.

Предполагается также, что микрочастицы, не экспонирующие аннексин V, могут вырабатываться клеткой из мембран, сохранивших липидную асимметрию, или иметь экзосомальное происхождение (Morel et al., 2011).

Образование микрочастиц ассоциировано с блеббингом плазматической мембраны (Yano et al., 1994; Charras et al., 2008). Как при блеббинге, так и при образовании микрочастиц происходит разобщение плазматической мембраны с цитоскелетом клетки. При этом сокращение актина повышает локальное цитоплазматическое давление и приводит к формированию выпячивания плазматической мембраны. Образование микрочастиц опережает блеббинг на несколько десятков секунд (Mac Kenzie et al., 2001). Предложена биофизическая модель, описывающая формирование и отпочковывание микровезикул за счет перестройки кортикального цитоскелета (Yano et al., 1994; Veranic et al., 2008; Schara et al., 2009). С помощью электронной микроскопии показано, что цитоскелет микрочастиц организован в сеть (Bernimoulin et al., 2009).

Большая часть белкового состава микрочастиц приходится на цитоплазматические и мембранные белки клетки, среди которых преобладают белки сигнальных путей, цитоскелета, кавеолинзависимого эндоцитоза, острой фазы воспаления и интегрин (György et al., 2011). В микрочастицах также обнаружены секретиремые ядерные белки, белки эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи (Miguet et al., 2006; György et al., 2011a, 2011b). По-видимому, часть веществ, таких как белки цитоскелета, включается в состав микрочастиц конститутивно (Miguet et al., 2006). Включение переменных компонентов в состав микрочастиц зависит от условий стимуляции и дифференцировки клетки-продуцента. Так, при дифференциальной стимуляции клеток линии THP-1 бактериальным ЛПС или агонистом PSGL-1 были полу-

чены микрочастицы с различным составом мембранных и внутриклеточных белков (Bernimoulin et al., 2009). При стимуляции ЛПС в микрочастицах преобладали митохондриальные и ядерные белки, ответственные за энергетический метаболизм. В составе микрочастиц, полученных при стимуляции клеток агонистом PSGL-1, преобладали белки, ассоциированные с передачей внутриклеточного сигнала. Ряд индуцибельных секретиремых белков, например IL-1 $\beta$  (Mac Kenzie et al., 2001; Wang et al., 2011) и каспаза-1 (Sarkar et al., 2009), может передаваться в составе микрочастиц. Показано, что крупные микрочастицы могут включать в себя митохондрии и гранулы (Tramontano et al., 2010).

Классификация микрочастиц основана на принципе иммунофенотипирования клеток. Однако распределение мембранных молекул в составе микрочастиц может значительно отличаться от такового в продуцирующих их клетках (Abid Hussein et al., 2003). Неравномерное распределение белков может быть связано с селекцией белков плазматической мембраны в микродомены при образовании микрочастиц (Del Conde et al., 2005; Burger et al., 2011). Ряд индуцибельных белков, обнаруженных в составе микрочастиц, может характеризовать статус продуцирующих их клеток (Bernimoulin et al., 2009). Например, традиционные активационные маркеры CD54 (ICAM-1), CD62E (E-селектин), CD106 (VCAM-1) и CD142 (тканевой фактор) определяются на микрочастицах, выделяемых активированными клетками (Abid Hussein et al., 2003).

Таким образом, формирование микрочастиц — сложный энергозависимый процесс, связанный с физиологическими или патофизиологическими изменениями клетки, ключевые детали которых суммированы на рис. 1. Состав микрочастиц определяется степенью диф-

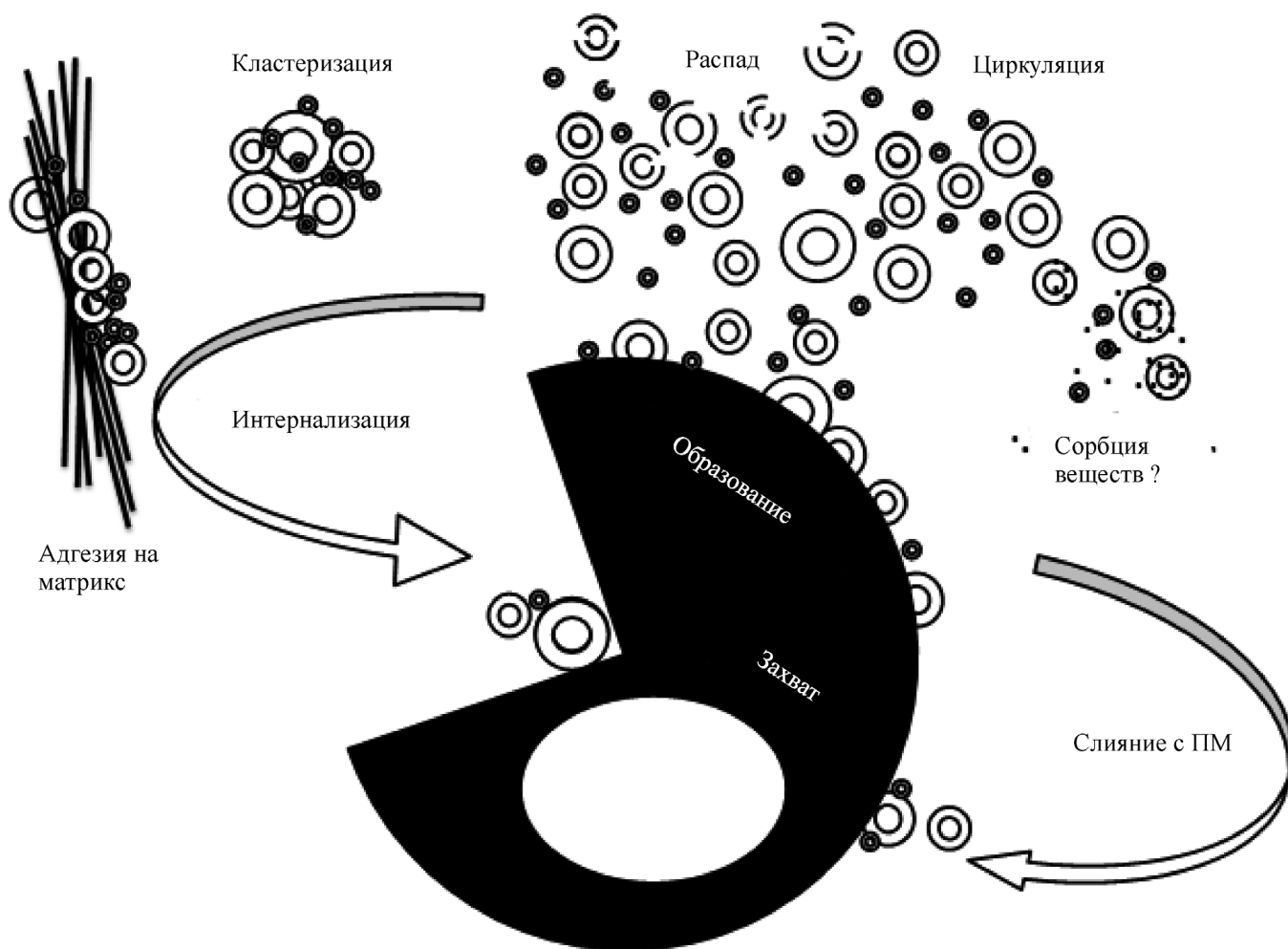


Рис. 2. Возможные механизмы взаимодействия микрочастиц в межклеточной среде.

Микрочастицы (белые кольца) образуются на поверхности плазматической мембраны (ПМ) клетки (черный круг с белым сектором). Распространяясь в межклеточной жидкости, микрочастицы могут связывать растворимые вещества (черные точки), агрегировать, сорбироваться на матриксе, поглощаться клеткой или распадаться.

ференцировки клетки и условий их формирования. Существуют механизмы, обеспечивающие селекцию клеточных компонентов в составе микрочастиц.

### Функциональные характеристики микрочастиц

Свободные микрочастицы распространяются в межклеточной жидкости, они способны к адсорбции внеклеточных молекул, кластеризации и распаду (рис. 2). Данные о стабильности микрочастиц клеточного происхождения весьма ограничены. На количество и состав микрочастиц оказывают влияние условия пробоподготовки, что говорит об их структурной лабильности (Van Ierssel et al., 2010; Yuana et al., 2011; Lacroix et al., 2012). На поверхности микрочастиц расположены рецепторы, связывающие различные растворимые лиганды межклеточной жидкости, такие как компоненты комплемента iC3b (Körppler et al., 2006; Yin et al., 2008), C5—C9 (Yin et al., 2008), C1q (Peerschke et al., 2006), антитела (Ullal et al., 2011; Ullal, 2013) и иммунные комплексы (Cloutier et al., 2013). Микрочастицы способны образовывать кластеры и сливаться друг с другом. В кинетическом эксперименте

по секреции IL-1 $\beta$  клетками линии THP-1 аккумуляция этого цитокина в составе микрочастиц предшествовала росту его концентрации в растворе (Mac Kenzie et al., 2001). В экспериментах по разрушению микрочастиц, содержащих каспазу-1, показано, что нарушение целостности микрочастиц отменяет физиологическое действие этого фактора на клетки, но не его биохимическую активность в среде (Sarkar et al., 2009). Таким образом, микрочастицы являются «носителями» пула различных биоактивных молекул во внеклеточной среде (Morel et al., 2004).

Микрочастицы способны к адгезии на клетки и внеклеточный матрикс. Экспозиция негативно заряженных анионофосфолипидов способствует адгезии микрочастиц на клеточной поверхности через различные рецепторы (Körppler et al., 2006). Предполагают, что транзитивно экспрессируемые на поверхности клеток аннексины играют роль в связывании микрочастиц (Gotow et al., 1996). На поверхности микрочастиц могут быть экспрессированы адгезионные молекулы и интегрины, обеспечивающие связывание микрочастиц с различными клетками (Bernimoulin et al., 2009). Более того, профиль экспрессии рецепторных молекул на микрочастицах может влиять на средство последних к различным клеткам. Например,

микрочастицы моноцитоподобных клеток линии THP-1, несущие на своей поверхности молекулы CD54 и CD106, способны к адгезии к эндотелиальным клеткам HUVEC, что приводит к активации последних (Wang et al., 2011). Наличие на поверхности микрочастиц компонентов комплекса усиливает специфичность адгезии микрочастиц к лимфоцитам через связывание CR2 (Körppler et al., 2006). Микрочастицы способны связываться с внеклеточным матриксом. Содержащиеся в микрочастицах матриксные металлопротеиназы могут ремоделировать компоненты внеклеточного матрикса (Lozito, Tuan, 2012).

Интернализация микрочастиц клеткой происходит за счет рецепторзависимого эндоцитоза или слияния мембран в течение 30—70 мин (Vasina et al., 2011). По-видимому, механизмы эндоцитоза микрочастиц могут различаться. Так, показана актин- и Са-независимая интернализация В-клетками микрочастиц через CD21, тогда как ингибирование аннексина и полимеризации актина, а также связывание внутриклеточного  $Ca^{2+}$  ингибируют эндоцитоз микрочастиц моноцитами (Körppler et al., 2006).

Таким образом, в зависимости от репертуара экспрессируемых рецепторов микрочастицы способны связываться с различными клетками или внеклеточным матриксом. Более того, состав биологически активных веществ определяет действие микрочастиц на клетки микроокружения.

### Патофизиологические эффекты микрочастиц

Микрочастицы клеток крови обладают различным патофизиологическим влиянием на иммунный ответ, процессы гемокоагуляции и воспаления (Aras et al., 2004; Pfister, 2004; Prakash et al., 2012).

**Прокоагулянтное действие.** Большинство микрочастиц плазмы крови содержит на своей поверхности фосфатидилсерин и тканевой фактор (CD142), которые обеспечивают активацию протромбиназного комплекса (Van Der Meijden et al., 2012). Интегрины GPIIb/IIIa, GPIb/IX и P-селектин (CD62P) потенцируют агрегацию активированных тромбоцитов на субэндотелиальном матриксе (Omoto et al., 2002). Микрочастицы моноцитарного происхождения, полученные в условиях активации или апоптоза клеток, обладают выраженным прокоагулянтным действием. Так, препараты антрациклиновых антибиотиков, применяющиеся в противоопухолевой терапии лейкозов, вызывают повышение продукции клетками линии THP-1 микрочастиц с тканевым фактором (Boles et al., 2012). Микрочастицы активированных моноцитарных клеток содержат такие прокоагулянты, как отрицательно заряженные аминифосфолипиды, тканевой фактор, PSGL-1 (Del Conde et al., 2005). Микрочастицы клеток линии THP-1 вызывают активацию эндотелиальных клеток и приобретение ими протромбогенных характеристик (экспрессию тканевого фактора, репрессию ингибитора тканевого фактора и тромбомодулина), а также их дозозависимую гибель (Aharon et al., 2008). Следует отметить, что тканевой фактор оказывает бифункциональное действие на эндотелий, стимулируя пролиферацию в низких дозах и вызывая гибель в высоких (Pradier, Ettore, 2008).

Провоспалительное действие микрочастиц может быть опосредовано биогенными липидами, цитокинами, мембранно-ассоциированными рецепторами и иммунными комплексами (Distler et al., 2005; Nolte-’t

Hoен, Wauben, 2012). Микрочастицы моноцитарного происхождения активируют NF- $\kappa$ B, синтез IL-8 и MCP-1 в эпителиальных клетках A549 (Neri et al., 2011). Макрофаги, полученные из клеток THP-1, образуют микрочастицы, содержащие IL-1 $\beta$  (Mac Kenzie et al., 2001; Wang, Williams et al., 2011). Биологическая активность таких микрочастиц показана на культуре клеток HUVEC (Wang et al., 2011). Провоспалительное действие может быть обусловлено формированием иммунных комплексов при участии микрочастиц, несущих на своей поверхности аутоантигены. Так, в составе тромбоцитарных микрочастиц синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом обнаружены аутоантигены. Иммунные комплексы, содержащие такие микрочастицы, способны активировать нейтрофильные гранулоциты (Cloutier et al., 2013). Показано, что тромбоцитарные микрочастицы вызывают дозозависимое повышение адгезионных свойств клеток линии HUVEC, ассоциированных с увеличением уровня экспрессии CD54, но не CD106, CD62P и CD62E (Bargy et al., 1998). Кроме того, микрочастицы тромбоцитарного происхождения обладают выраженным активирующим действием на моноцитоподобные клетки линии THP-1 и эндотелиальные клетки линии HUVEC (Nomura et al., 2001). Так, в ответ на стимуляцию микрочастицами клеток THP-1 увеличивается экспрессия CD11b, CD32 и CD33, а также индуцируется продукция IL-8, IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ . Эндотелиальные клетки HUVEC реагируют усилением экспрессии CD54, CD63 и секрецией IL-8, IL-1 $\beta$  и IL-6.

**Противовоспалительное действие.** Микрочастицы полиморфноядерных нейтрофилов обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, участвуют в ограничении экссудативной стадии воспаления. Так, микрочастицы нейтрофилов отменяют активацию макрофагов ЛПС и усиливают секрецию TGF- $\beta$  макрофагами (Gasser, Schifferli, 2004). Нейтрофильные микрочастицы ингибируют трансмиграцию нейтрофилов, препятствуя адгезии клеток предположительно через связывание рецептора к аннексину I на сосудистом эндотелии (Dalli et al., 2008). Несмотря на выраженные провоспалительные эффекты тромбоцитарных микрочастиц, имеются данные и об их противовоспалительном действии. Так, предобработка макрофагов тромбоцитарными микрочастицами снижает продукцию TNF- $\alpha$  клетками в ответ на последующую активацию их ЛПС или зимозаном А (Sadallah et al., 2011). Микрочастицы тромбоцитов индуцируют поляризацию моноцитов в сторону M2-фенотипа (Vasina et al., 2011). Кроме того, эти микрочастицы обладают выраженным хемоаттрактантным действием, отменяемым антителами к CCL5. Иммуносупрессивное действие микрочастиц на макрофаги и дендритные клетки может быть опосредовано связыванием фосфатидилсерина с ингибиторными TAM-рецепторами этих клеток (Sadallah et al., 2011). Микрочастицы клеток гастрокарциномы Kato могут иммуномодулировать активность моноцитов, снижая продукцию последними GM-CSF и TNF- $\alpha$  и увеличивая секрецию ими IL-10 (Körppler et al., 2006).

Роль микрочастиц в апоптозе. Микрочастицы могут инициировать апоптоз, транспортируя в клетку-мишень его индукторы. На поверхности микрочастиц опухолевых клеток обнаружен Fas-рецептор, способный взаимодействовать с лигандом FasL (Albanese et al., 1998). Ряд опухолевых линий продуцирует микрочастицы с активным FasL (Albanese et al., 1998; Andreola et al.,

2002; Abrahams et al., 2003). Микрочастицы трофобласта, содержащие FasL, обладают проапоптогенным действием на Т-клетки линии Jurkat (Abrahams et al., 2004). Микрочастицы активированных моноцитов содержат каспазу-1 и обладают проапоптогенным действием в отношении сосудистых гладкомышечных клеток (Sarkar et al., 2009).

Влияние на систему комплемента. Показано, что тромбоцитарные микрочастицы обладают модулирующим влиянием на систему комплемента (Köppler et al., 2006; Peerschke et al., 2006, 2008; Yin et al., 2008). На микрочастицах тромбоцитов определены иммунные комплексы, активирующие (gC1qR /p33 и Р-селектин) и регулирующие (C1-INH, CD55 и CD59) комплемент. Сборка на поверхности эндотелиальных клеток мембраноатакующего комплекса комплемента C5—C9 приводит к продукции тромбогенных микрочастиц (Hamilton et al., 1990).

Вазомоторное действие. Микрочастицы могут быть носителями вазоактивных липидов, а также ферментов для их биосинтеза. Тромбоцитарные микрочастицы активируют метаболизм арахидоновой кислоты в эндотелиальных клетках (Pfister, 2004). Доставка активной липоксигеназы в составе тромбоцитарных микрочастиц может модулировать продукцию липоксина A4 тучными клетками брюшной полости (Tang et al., 2010). Показано, что Т-клеточные микрочастицы вовлечены в отмену ацетилхолиновой вазодилатации сокращенных тканей аорты (Martin et al., 2004).

Действие на эндотелий. Циркулирующие тромбоцитарные и лейкоцитарные микрочастицы модулируют адгезионную и секреторную активность эндотелиальных клеток (Morel et al., 2004). Ангиотензин II индуцирует образование эндотелиальных микрочастиц, которые в свою очередь активируют процессы перекисного окисления в клетках эндотелия и вызывают их повреждение (Burger et al., 2011). Микрочастицы различного происхождения способны модулировать азотный и кислородный окислительный метаболизм эндотелия сосудов (Simak, Gelderman, 2006; Yang et al., 2008; Roos et al., 2010). Так, показано, что микрочастицы лимфоцитарного происхождения нарушают ангиогенную активность эндотелия через активацию перекисного окисления, усиление экспрессии CD36 и снижение экспрессии VEGF-R2 (Yang et al., 2008). Микрочастицы тромбоцитов вызывают проангиогенный эффект (за счет стимуляции пролиферации), миграцию и образование трубок сосудов клетками HUVEC (Kim et al., 2004).

### Заключение

Классические представления о межклеточной коммуникации базируются на механизмах контактного взаимодействия клеток и их секреторной активности. Однако детальные процессы межклеточной передачи биологического сигнала изучены недостаточно. В настоящее время научная общественность уделяет большое внимание микроvesикулам как носителям сигнала в межклеточной коммуникации. Действительно, знания о микроvesикулах ограничивались данными в области внутриклеточного vesикулярного транспорта клетки и молекулярной вирусологии (Pornillos et al., 2002; Morita, Sundquist, 2004). Роль внеклеточных микроvesикул в физиологических реакциях изучена недостаточно из-за технических ограничений современных методик исследования.

Одной из форм микроvesикул являются микрочастицы, продуцируемые с поверхности клетки, подвергнутой стрессу. Микрочастицы образуются клеткой при различных физиологических или патофизиологических условиях. Состав микрочастиц определяется степенью дифференцировки клетки и зависит от природы индуктора. Существуют механизмы, обеспечивающие селекцию клеточных компонентов в составе микрочастиц. В зависимости от разнообразия экспрессируемых рецепторов микрочастицы способны связываться с различными клетками или внеклеточным матриксом. К настоящему времени наиболее изучены патофизиологические эффекты микрочастиц клеток, поступающих в циркуляцию. Накоплены знания о составе микрочастиц плазмы крови при заболеваниях, сопровождающихся активацией клеток в сосудистом русле (сепсис, травмы, гематологические, аутоиммунные, сердечно-сосудистые и опухолевые заболевания). На модельных системах показано, что в зависимости от природы клетки-продуцента микрочастицы вызывают различные физиологические эффекты. Микрочастицы тромбоцитарного и моноцитарного происхождения обладают выраженным прокоагулянтным и провоспалительным действием. Микрочастицы нейтрофилов обладают иммуномодулирующим действием, эндотелиальные микрочастицы — вазоактивным, влияя на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов.

Изучение механизмов формирования микрочастиц открывает перспективы их применения в качестве терапевтических агентов (Benamer et al., 2009; Martinez, Andriantsitohaina, 2011; Kim et al., 2013). Для объединения специалистов в области микроvesикул создано Международное общество внеклеточных микроvesикул ([www.isev.org](http://www.isev.org)). Для решения технических вопросов созданы рабочие группы по стандартизации исследований микрочастиц в Международном обществе тромбоза и гемостаза ([www.isth.org](http://www.isth.org)) и в Международном обществе продвижения цитометрии ([isac-net.org](http://isac-net.org)). Открыта база данных для накопления знаний о свойствах и составе внеклеточных микроvesикул ([www.microvesicles.org](http://www.microvesicles.org)).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 13-04-00304) и фонда президента РФ для поддержки молодых ученых (МК-1580.2013.7).

### Список литературы

- Abid Hussein M. N., Meesters E. W., Osmanovic N., Romijn F. P., Nieuwland R., Sturk A. 2003. Antigenic characterization of endothelial cell-derived microparticles and their detection *ex vivo*. *J. Thromb. Haemostasis*. 1 : 2434—2443.
- Abrahams V. M., Straszewski-Chavez S. L., Guller S., Mor G. 2004. First trimester trophoblast cells secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis. *Mol. Hum. Repr.* 10 : 55—63.
- Abrahams V. M., Straszewski S. L., Kamsteeg M., Hanczaruk B., Schwartz P. E., Rutherford T. J., Mor G. 2003. Epithelial ovarian cancer cells secrete functional Fas ligand. *Cancer Res.* 63 : 5573—5581.
- Aharon A., Tamari T., Brenner B. 2008. Monocyte-derived microparticles and exosomes induce procoagulant and apoptotic effects on endothelial cells. *Thromb. Haemostasis*. 100 : 878—885.
- Akers J. C., Gonda D., Kim R., Carter B. S., Chen C. C. 2013. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.* 113 : 1—11.

- Albanese J., Meterissian S., Kontogianna M., Dubreuil C., Hand A., Sorba S., Dainiak N. 1998. Biologically active Fas antigen and its cognate ligand are expressed on plasma membrane-derived extracellular vesicles. *Blood*. 91 : 3862—3874.
- Aleman M. M., Gardiner C., Harrison P., Wolberg A. S. 2011. Differential contributions of monocyte- and platelet-derived microparticles towards thrombin generation and fibrin formation and stability. *J. Thromb. Haemostasis*. 9 : 2251—2261.
- Aliotta J. M., Pereira M., Johnson K. W., de Paz N., Dooner M. S., Puente N., Ayala C., Brilliant K., Berz D., Lee D., Ramratnam B., McMillan P. N., Hixson D. C., Josic D., Quesenberry P. J. 2010. Microvesicle entry into marrow cells mediates tissue-specific changes in mRNA by direct delivery of mRNA and induction of transcription. *Exp. Hematol.* 38 : 233—245.
- Andreola G., Rivoltini L., Castelli C., Huber V., Perego P., Deho P., Squarcina P., Accornero P., Lozupone F., Lugini L., Stringaro A., Molinari A., Arancia G., Gentile M., Parmiani G., Fais S. 2002. Induction of lymphocyte apoptosis by tumor cell secretion of FasL-bearing microvesicles. *J. Exp. Med.* 195 : 1303—1316.
- Aras O., Shet A., Bach R. R., Hysjulien J. L., Slungaard A., Hebbel R. P., Escobar G., Jilma B., Key N. S. 2004. Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. *Blood*. 103 : 4545—4553.
- Ardoin S. P., Shanahan J. C., Pisetsky D. S. 2007. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scand. J. Immunol.* 66 : 159—165.
- Barry O. P., Pratico D., Savani R. C., FitzGerald G. A. 1998. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J. Clin. Invest.* 102 : 136—144.
- Benamer T., Andriantsitohaina R., Martinez M. C. 2009. Therapeutic potential of plasma membrane-derived microparticles. *Pharmacol. Reports*. 61 : 49—57.
- Bernimoulin M., Waters E. K., Foy M., Steele B. M., Sullivan M., Falet H., Walsh M. T., Barteneva N., Geng J. G., Hartwig J. H., Maguire P. B., Wagner D. D. 2009. Differential stimulation of monocytic cells results in distinct populations of microparticles. *J. Thromb. Haemostasis*. 7 : 1019—1028.
- Boles J. C., Williams J. C., Hollingsworth R. M., Wang J. G., Glover S. L., Owens A. P., 3rd, Barcel D. A., Kasthuri R. S., Key N. S., Mackman N. 2012. Anthracycline treatment of the human monocytic leukemia cell line THP—1 increases phosphatidylserine exposure and tissue factor activity. *Thromb. Res.* 129 : 197—203.
- Burger D., Montezano A. C., Nishigaki N., He Y., Carter A., Touyz R. M. 2011. Endothelial microparticle formation by angiotensin II is mediated via ang II receptor type I/NADPH oxidase/Rho kinase pathways targeted to lipid rafts. *Arteriosclerosis, Thromb. Vasc. Biol.* 31 : 1898—1907.
- Camussi G., Deregibus M. C., Bruno S., Grange C., Fonsato V., Tetta C. 2011. Exosome/microvesicle-mediated epigenetic reprogramming of cells. *Amer. J. Cancer Res.* 1 : 98—110.
- Charras G. T., Coughlin M., Mitchison T. J., Mahadevan L. 2008. Life and times of a cellular bleb. *Biophys. J.* 94 : 1836—1853.
- Cloutier N., Tan S., Boudreau L. H., Cramb C., Subbaiah R., Lahey L., Albert A., Shnyder R., Gobeze R., Nigrovic P. A., Farnsdale R. W., Robinson W. H., Brisson A., Lee D. M., Boilard E. 2013. The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes. *EMBO Mol. Med.* 5 : 235—249.
- Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. 2009. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol.* 19 : 43—51.
- Crawford S., Diamond D., Brustolon L., Penarreta R. 2010. Effect of increased extracellular on microvesicle production and tumor spheroid formation. *Cancer microenvironment. Int. Cancer Microenvir. Soc.* 4 : 93—103.
- Dalli J., Norling L. V., Renshaw D., Cooper D., Leung K.-Y., Perretti M. 2008. Annexin I mediates the rapid anti-inflammatory effects of neutrophil-derived microparticles. *Blood*. 112 : 2512—2519.
- Daubeuf S., Aucher A., Bordier C., Salles A., Serre L., Gaibillet G., Faye J. C., Favre G., Joly E., Hudrisier D. 2010. Preferential transfer of certain plasma membrane proteins onto T and B cells by trogocytosis. *PLoS ONE* 5 : e8716.
- Del Conde I., Shrimpton C. N., Thiagarajan P., Lopez J. A. 2005. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*. 106 : 1604—1611.
- Diehl P., Fricke A., Sander L., Stamm J., Bassler N., Htun N., Ziemann M., Helbing T., El-Osta A., Jowett J. B., Peter K. 2012. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation. *Cardiovas. Res.* 93 : 633—644.
- Distler J. H. W., Pisetsky D. S., Huber L. C., Kalden J. R., Gay S., Distler O. 2005. Microparticles as regulators of inflammation: novel players of cellular crosstalk in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatism*. 52 : 3337—3348.
- Gasser O., Schifferli J. A. 2004. Activated polymorphonuclear neutrophils disseminate anti-inflammatory microparticles by ectocytosis. *Blood*. 104 : 2543—2548.
- Gotow T., Sakata M., Funakoshi T., Uchiyama Y. 1996. Preferential localization of annexin V to the axon terminal. *Neuroscience*. 75 : 507—521.
- György B., Módos K., Pallinger E., Paloczi K., Pasztoi M., Misjak P., Deli M. A., Sipos A., Szalai A., Voszka I., Polgar A., Toth K., Csete M., Nagy G., Gay S., Falus A., Kittel A., Buzas E. I. 2011a. Detection and isolation of cell-derived microparticles are compromised by protein complexes resulting from shared biophysical parameters. *Blood*. 117 : e39—48.
- György B., Szabó T., Pásztói M., Pál Z., Misják P., Aradi B., László V., Pállinger É., Pap E., Kittel Á., Nagy G., Falus A., Buzás E. 2011b. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell. Mol. Life Sci.* 68 : 2667—2688.
- Hamilton K. K., Hattori R., Esmon C. T., Sims P. J. 1990. Complement proteins C5b-9 induce vesiculation of the endothelial plasma membrane and expose catalytic surface for assembly of the prothrombinase enzyme complex. *J. Biol. Chem.* 265 : 3809—3814.
- Iglic A., Hagerstrand H., Veranic P., Plemenitas A., Kralj-Iglic V. 2006. Curvature-induced accumulation of anisotropic membrane components and raft formation in cylindrical membrane protrusions. *J. Theor. Biol.* 240 : 368—373.
- Jimenez J. J., Jy W., Mauro L. M., Soderland C., Horstman L. L., Ahn Y. S. 2003. Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb. Res.* 109 : 175—180.
- Kim H. K., Song K. S., Chung J.-H., Lee K. R., Lee S.-N. 2004. Platelet microparticles induce angiogenesis *in vitro*. *British J. Haematol.* 124 : 376—384.
- Kim H. O., Choi S.-M., Kim H.-S. 2013. Mesenchymal stem cell-derived secretome and microvesicles as a cell-free therapeutics for neurodegenerative disorders. *Tissue Eng. Reg. Med.* 10 : 93—101.
- Klenchin V. A., Kowalchuk J. A., Martin T. F. 1998. Large dense-core vesicle exocytosis in PC12 cells. *Methods*. 16 : 204—208.
- Köppler B., Cohen C., Schlondorff D., Mack M. 2006. Differential mechanisms of microparticle transfer to B cells and monocytes: anti-inflammatory properties of microparticles. *Eur. J. Immunol.* 36 : 648—660.
- Lacroix R., Judicone C., Poncelet P., Robert S., Arnaud L., Sampol J., Dignat-George F. 2012. Impact of pre-analytical parameters on the measurement of circulating microparticles: towards standardization of protocol. *J. Thromb. Haemostasis*. 10 : 437—446.
- Laffont B., Corduan A., Ple H., Duchez A. C., Cloutier N., Boilard E., Provost P. 2013. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2-microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood*. 122 : 253—261.
- Lee T., D'Asti E., Magnus N., Al-Nedawi K., Meehan B., Rak J. 2011. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer — the emerging science of cellular «debris». *Seminars Immunopathol.* 33 : 455—467.

- Lozito T. P., Tuan R. S. 2012. Endothelial cell microparticles act as centers of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) activation and vascular matrix remodeling. *J. Cell. Physiol.* 227 : 534—549.
- Mac Kenzie A., Wilson H. L., Kiss-Toth E., Dower S. K., North R. A., Surprenant A. 2001. Rapid secretion of interleukin-1 $\beta$  by microvesicle shedding. *Immunity.* 15 : 825—835.
- Martin S., Tesse A., Hugel B., Martinez M. C., Morel O., Freyssinet J. M., Andriantsitohaina R. 2004. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation.* 109 : 1653—1659.
- Martinez M. C., Andriantsitohaina R. 2011. Microparticles in angiogenesis: therapeutic potential. *Circulation Res.* 109 : 110—119.
- Mathivanan S., Ji H., Simpson R. J. 2010. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J. Proteomics.* 73 : 1907—1920.
- Miguet L., Pacaud K., Felden C., Hugel B., Martinez M. C., Freyssinet J.-M., Herbrecht R., Potier N., van Dorsselaer A., Mauviel L. 2006. Proteomic analysis of malignant lymphocyte membrane microparticles using double ionization coverage optimization. *Proteomics.* 6 : 153—171.
- Morel N., Morel O., Delabranche X., Jesel L., Sztark F., Dabadie P., Freyssinet J. M., Toti F. 2006. Microparticles during sepsis and trauma. A link between inflammation and thrombotic processes. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 25 : 955—966.
- Morel O., Jesel L., Freyssinet J. M., Toti F. 2011. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 31 : 15—26.
- Morel O., Toti F., Hugel B., Freyssinet J. M. 2004. Cellular microparticles: a disseminated storage pool of bioactive vascular effectors. *Curr. Opin. Haematol.* 11 : 156—164.
- Morita E., Sundquist W. I. 2004. Retrovirus budding. *Ann. Rev. Cell Develop. Biol.* 20 : 395—425.
- Muralidharan-Chari V., Clancy J. W., Sedgwick A., D'Souza-Schorey C. 2010. Microvesicles: mediators of extracellular communication during cancer progression. *J. Cell Sci.* 123 : 1603—1611.
- Mutin M., Dignat-George F., Sampol J. 1997. Immunologic phenotype of cultured endothelial cells: quantitative analysis of cell surface molecules. *Tissue. Antigens.* 50 : 449—458.
- Nakamura K., Nakayama M., Kawano M., Amagai R., Ishii T., Harigae H., Ogasawara K. 2013. Fratricide of natural killer cells dressed with tumor-derived NKG2D ligand. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 110 : 9421—9426.
- Neri T., Armani C., Pegoli A., Cordazzo C., Carmazzi Y., Brunelleschi S., Bardelli C., Breschi M. C., Paggiaro P., Celi A. 2011. Role of NF- $\kappa$ B and PPAR- $\gamma$  in lung inflammation induced by monocyte-derived microparticles. *Eur. Respir. J.* 37 : 1494—1502.
- Nolte-'t Hoen E. N., Wauben M. H. 2012. Immune cell-derived vesicles: modulators and mediators of inflammation. *Curr. Pharm. Design.* 18 : 2357—2368.
- Nomura S., Tandon N. N., Nakamura T., Cone J., Fukuhara S., Kambayashi J. 2001. High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells. *Atherosclerosis.* 158 : 277—287.
- Omoto S., Nomura S., Shouzu A., Nishikawa M., Fukuhara S., Iwasaka T. 2002. Detection of monocyte-derived microparticles in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 45 : 550—555.
- Peerschke E. I., Yin W., Ghebrehiwet B. 2008. Platelet mediated complement activation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 632 : 81—91.
- Peerschke E. I., Yin W., Grigg S. E., Ghebrehiwet B. 2006. Blood platelets activate the classical pathway of human complement. *J. Thromb. Haemostasis.* 4 : 2035—2042.
- Pfister S. L. 2004. Role of platelet microparticles in the production of thromboxane by rabbit pulmonary artery. *Hypertension.* 43 : 428—433.
- Piccin A., Murphy W. G., Smith O. P. 2007. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev.* 21 : 157—171.
- Pornillos O., Garrus J. E., Sundquist W. I. 2002. Mechanisms of enveloped RNA virus budding. *Trends Cell Biol.* 12 : 569—579.
- Pradier A., Ettelaie C. 2008. The influence of exogenous tissue factor on the regulators of proliferation and apoptosis in endothelial cells. *J. Vasc. Res.* 45 : 19—32.
- Prakash P. S., Caldwell C. C., Lentsch A. B., Pritts T. A., Robinson B. R. 2012. Human microparticles generated during sepsis in patients with critical illness are neutrophil-derived and modulate the immune response. *J. Trauma Acute Care Surg.* 73 : 401—406; discussion: 406—407.
- Romagnoli P. A., Premenko-Lanier M. F., Loria G. D., Altman J. D. 2013. CD8 T cell memory recall is enhanced by novel direct interactions with CD4 T cells enabled by MHC class II transferred from APCs. *PLoS ONE.* 8 : e56999.
- Roos M. A., Gennero L., Denysenko T., Reguzzi S., Cavallo G., Pescarmona G. P., Ponzetto A. 2010. Microparticles in physiological and in pathological conditions. *Cell Biochem. Function.* 28 : 539—548.
- Rosenits K., Keppler S. J., Vucikuja S., Aichele P. 2010. T cells acquire cell surface determinants of APC via *in vivo* trogocytosis during viral infections. *Eur. J. Immunol.* 40 : 3450—3457.
- Saba T. M., Antikatzides T. G. 1979. Heparin induced alterations in clearance and distribution of blood-borne microparticles following operative trauma. *Ann. Surg.* 189 : 426—432.
- Sadallah S., Eken C., Martin P. J., Schifferli J. A. 2011. Microparticles (ectosomes) shed by stored human platelets downregulate macrophages and modify the development of dendritic cells. *J. Immunol.* 186 : 6543—6552.
- Sadallah S., Eken C., Schifferli J. A. 2011. Ectosomes as modulators of inflammation and immunity. *Clin. Exp. Immunol.* 163 : 26—32.
- Sarkar A., Mitra S., Mehta S., Raices R., Wewers M. D. 2009. Monocyte derived microvesicles deliver a cell death message via encapsulated caspase-1. *PLoS ONE.* 4 : e7140.
- Schara K., Janša V., Šuštar V., Dolinar D., Pavlič J., Lokar M., Kralj-Iglič V., Veranič P., Iglič A. 2009. Mechanisms for the formation of membranous nanostructures in cell-to-cell communication. *Cell Mol. Biol. Lett.* 14 : 636—656.
- Simak J., Gelderman M. P. 2006. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. *Trans. Med. Rev.* 20 : 1—26.
- Simons K., Sampaio J. L. 2011. Membrane organization and lipid rafts. *Cold Spring Harbor Persp. Biol.* 3 : a004697.
- Sonnino S., Prinetti A. 2013. Membrane domains and the «lipid raft» concept. *Curr. Med. Chem.* 20 : 4—21.
- Soop A., Hallstrom L., Frostell C., Wallen H., Mobarrez F., Pisetsky D. S. 2013. Effect of lipopolysaccharide administration on the number, phenotype and content of nuclear molecules in blood microparticles of normal human subjects. *Scand. J. Immunol.* 78 : 205—213.
- Takamori S., Holt M., Stenius K., Lemke E. A., Grønborg M., Riedel D., Urlaub H., Schenck S., Brugger B., Ringler P., Muller S. A., Rammner B., Gräter F., Hub J. S., De Groot B. L., Mieskes G., Moriyama Y., Klingauf J., Grubmüller H., Heuser J., Wieland F., Jahn R. 2006. Molecular anatomy of a trafficking organelle. *Cell.* 127 : 831—846.
- Tang K., Liu J., Yang Z., Zhang B., Zhang H., Huang C., Ma J., Shen G.-X., Ye D., Huang B. 2010. Microparticles mediate enzyme transfer from platelets to mast cells: a new pathway for lipoxin A4 biosynthesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 400 : 432—436.
- Thery C., Ostrowski M., Segura E. 2009. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 9 : 581—593.
- Tramontano A. F., Lyubarova R., Tsiakos J., Palaia T., Deleon J. R., Ragolia L. 2010. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.* 2010 : 250476. doi : 10.1155/2010/250476.
- Ullal A. J., Pisetsky D. S. 2013. The role of microparticles in the generation of immune complexes in murine lupus. *Clinical Immunol.* 146 : 1—9.



- Ullal A. J., Reich C. F., 3rd, Clowse M., Criscione-Schreiber L. G., Tochacek M., Monestier M., Pisetsky D. S. 2011. Microparticles as antigenic targets of antibodies to DNA and nucleosomes in systemic lupus erythematosus. *J. Autoimm.* 36 : 173—180.
- Van Der Meijden P. E., Van Schilfsgaarde M., Van Oerle R., Renne T., ten Cate H., Spronk H. M. 2012. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J. Thromb. Haemostasis.* 10 : 1355—1362.
- Van Ierssel S. H., Van Craenenbroeck E. M., Conraads V. M., Van Tendeloo V. F., Vrints C. J., Jorens P. G., Hoymans V. Y. 2010. Flow cytometric detection of endothelial microparticles (EMP): effects of centrifugation and storage alter with the phenotype studied. *Thromb. Res.* 125 : 332—339.
- Vasina E. M., Cauwenberghs S., Feijge M. A., Heemskerk J. W., Weber C., Koenen R. R. 2011. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation. *Cell Death Disease.* 2 : e211.
- Veranic P., Lokar M., Schutz G. J., Weghuber J., Wieser S., Hagerstrand H., Kralj-Iglic V., Iglic A. 2008. Different types of cell-to-cell connections mediated by nanotubular structures. *Biophys. J.* 95 : 4416—4425.
- Wang J. G., Williams J. C., Davis B. K., Jacobson K., Doerschuk C. M., Ting J. P., Mackman N. 2011. Monocytic microparticles activate endothelial cells in an IL-1beta-dependent manner. *Blood.* 118 : 2366—2374.
- Wickman G., Julian L., Olson M. F. 2012. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. *Cell Death Diff.* 19 : 735—742.
- Wolf Z., Orso E., Werner T., Boettcher A., Schmitz G. 2006. A flow cytometric screening test for detergent-resistant surface antigens in monocytes. *Cytometry. A.* 69 : 192—195.
- Yang C., Mwaikambo B. R., Zhu T., Gagnon C., Lafleur J., Seshadri S., Lachapelle P., Lavoie J. C., Chemtob S., Hardy P. 2008. Lymphocytic microparticles inhibit angiogenesis by stimulating oxidative stress and negatively regulating VEGF-induced pathways. *Amer. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 294 : R467—R476.
- Yano Y., Kambayashi J., Shiba E., Sakon M., Oiki E., Fukuda K., Kawasaki T., Mori T. 1994. The role of protein phosphorylation and cytoskeletal reorganization in microparticle formation from the platelet plasma membrane. *Biochem. J.* 299 : 303—308.
- Yin W., Ghebrehiwet B., Peerschke E. I. 2008. Expression of complement components and inhibitors on platelet microparticles. *Platelets.* 19 : 225—233.
- Yuana Y., Bertina R. M., Osanto S. 2011. Pre-analytical and analytical issues in the analysis of blood microparticles. *Thromb. Haemostasis.* 105 : 396—408.

Поступила 18 XI 2013

#### ROLE OF MICROPARTICLES IN INTERCELLULAR COMMUNICATION

D. A. Korenkov,<sup>1</sup> O. M. Ovchinnikova, S. A. Selkov, D. I. Sokolov

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS, St. Petersburg;

<sup>1</sup> e-mail: d.korenkov@gmail.com

Adaptive reactions involving different body systems are essential for human living activity. These adaptive reactions are based both on contact cell interactions and distant cell-to-cell transfer of secreted molecules. Transfer of bioactive substances is realized both on system and local levels. Currently, there is lack of information about mechanisms of transport in the intercellular space. Secretion of biologically active molecules within microparticles is considered to be one of the possible modes of signal transduction. Microparticles are microvesicles generated on the cell membrane surface. They may contain molecules derived from membrane, cytoplasm and nucleus. Blood plasma microparticles are established to be involved in blood coagulation, inflammation and immune response. In this review we summarize current concepts of microparticles as signal carriers participating in intercellular communication.

Key words: intercellular communication, extracellular vesicles, microparticles.