

М.Г. Николаева^{1,2}, В.Ю. Терехина¹, А.В. Кудинов²,
А.П. Момот^{1,2}



¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр гематологии,
Барнаул, Российская Федерация

Роль экстраклеточных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии

Преэклампсия — это клинически неблагоприятный исход беременности, определяющий основные показатели материнской и/или перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно современным представлениям, центральная роль в развитии преэклампсии принадлежит плаценте, при этом межклеточные и межвезикулярные коммуникации с участием экстраклеточных везикул (extracellular vesicles, EVs) инициируют целый каскад различных биологических эффектов, определяя механизмы онтогенеза гестационного процесса в норме и патологии. Экстраклеточные везикулы (EVs) при преэклампсии вырабатываются как синцитиотрофобластом, так и материнским организмом — клетками кровеносной (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты) и сердечно-сосудистой (эндотелий сосудов, гладкомышечная мускулатура) систем. Изменения концентрации этих EVs в плазме крови, могут способствовать реализации преэклампсии, усиливая провоспалительные и прокоагулянтные состояния, свойственные процессу гестации. В настоящем обзоре основное внимание уделяется имеющейся в свободном доступе информации о возможных взаимодействиях между EVs плацентарного и материнского происхождения, а также о влиянии EVs различного происхождения на гемостатический баланс. Понимание вклада EVs в развитие преэклампсии может способствовать углублению знаний о ее патогенезе и определить диагностическую и прогностическую значимость экстраклеточных везикул в качестве биомаркеров.

Ключевые слова: экстраклеточные везикулы, преэклампсия, синцитиотрофобласт, тканевой фактор

Для цитирования: Николаева М.Г., Терехина В.Ю., Кудинов А.В., Момот А.П. Роль экстраклеточных везикул различного происхождения в развитии преэклампсии. *Вестник РАМН.* 2021;76(3):237–243. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1369>

237

Введение

Качество становления первичной плаценты — залог благоприятного течения беременности. Инвазия, инвазия и плацентация — многоступенчатые этапы взаимодействия аллогенного плодного яйца и гравидарного эндометрия матери, итогом которого является формирование основного провизорного органа — плаценты, обе-

спечивающей адекватное развитие и рост плода. Результативность беременности определяется взаимодействием эндокринной, иммунной систем и системы гемостаза [1]. Важными звеньями сигнальной системы межклеточной коммуникации определены экстраклеточные везикулы (EVs). В составе EVs находятся белки, фосфолипиды и различные типы РНК, которые обеспечивают контакты EVs с клетками-мишенями и передачу им сигнала [2].

M.G. Nikolaeva^{1,2}, V.Yu. Terekhina¹, A.V. Kudinov², A.P. Momot^{1,2}

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

²National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russian Federation

The Role of Extracellular Vesicles of Various Origins in the Development of Preeclampsia

Pre-eclampsia is a clinically unfavorable pregnancy outcome that determines the main indicators of maternal and/or perinatal morbidity and mortality. According to modern concepts, the placenta plays a central role in the development of PE, while intercellular and intervessel communications involving extracellular vesicles (EVs, extracellular vesicles) initiate a cascade of various biological effects, determining the mechanisms of ontogenesis of the gestational process in normal and pathological conditions. Achievements in studies of extracellular vesicles (EVs, extracellular vesicles) are of particular interest both to clinicians and to researchers studying the pathophysiology of gestational complications. Extracellular vesicles (EVs) in preeclampsia are produced both by syncytiotrophoblast and the maternal body - blood cells (platelets, red blood cells, white blood cells) and the cardiovascular (vascular endothelium, smooth muscle) system. Changes in the concentration of these EVs can contribute to the implementation of preeclampsia, enhancing the pro-inflammatory and procoagulant states inherent in the gestation process. This review focuses on freely available information on the possible interactions between placental and maternal EVs. Understanding the contribution of EVs to the development of preeclampsia can help to deepen knowledge about the pathogenesis of this pathology and determine the diagnostic and prognostic significance of extracellular vesicles as biomarkers.

Keywords: extracellular vesicles, preeclampsia, syncytiotrophoblast, tissue factor

For citation: Nikolaeva MG, Terekhina VYu, Kudinov AV, Momot AP. The Role of Extracellular Vesicles of Various Origins in the Development of Preeclampsia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(3):237–243. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1369>

Клетки-мишени для EVs определяются селективным выбором молекул адгезии и гликопротеинов, а также степенью экстернализации фосфатидилсерина на их мембране [3]. Передача сигнала, информации с EVs, происходит после ее контакта с клеткой-мишенью, в дальнейшем определяя тот или иной биологический эффект. Наличие EVs показано практически во всех биологических жидкостях — крови, лимфе, моче, слюне, амниотической жидкости, грудном молоке и др. [4]. При этом EVs различного происхождения не только наделены рядом специфических функций, но и в процессе взаимодействия друг с другом могут потенцировать и/или изменять свойственный им биологический эффект [5].

Определение роли EVs в качестве мессенджеров межклеточного взаимодействия при становлении и развитии плаценты представляет возможность раскрытия ранее неизвестных механизмов развития преэклампсии.

Общая характеристика экстраклеточных везикул

Экстраклеточные везикулы (extracellular vesicles, EVs) — это фрагменты субклеточного размера, включая апоптотные тельца, экзосомы, микровезикулы, микрочастицы, эктосомы и другие субпопуляции клеточного происхождения [6]. Все EVs состоят из мембранных белков, фосфолипидов и различных фрагментов геномной ДНК и РНК (мРНК, микро-РНК, vault-РНК и тРНК), которые отражают характеристики клеток происхождения и обеспечивают контакты EVs с клетками-мишенями и передачу им сигнала [3]. Традиционно описываются три основных подтипа EVs: апоптотные тельца, экзосомы и микровезикулы, которые генерируются специальными механизмами биогенеза [6]. Клетки, подвергающиеся апоптозу, высвобождают относительно большие EVs диаметром 0,5–5,0 мкм — апоптотные тельца, которые модулируют воспалительные и иммунные реакции, а также представляют собой активный проводник межклеточной коммуникации от умирающих к живым клеткам [7].

Также клетки могут вырабатывать более гетерогенную популяцию EVs с субмикронным (0,03–0,15 мкм) диаметром, называемых экзосомами, и микровезикулами (диаметром 0,1–5,0 мкм). Внутреннее почкование цитоплазматической мембраны является первым шагом в генерации экзосом, которая затем переходит к формированию эндосом (мультивезикулярных тел (MVBs)) и в конечном итоге — к экзоцитозу путем слияния с цитоплазматической мембраной. Микровезикулы образуются с помощью наружного почкования цитоплазматической мембраны и высвобождаются посредством шеддинга [6, 8].

Однако необходимо отметить, что биохимический состав и биологическая функция различных популяций EVs, происходящих из одной и той же клеточной системы, перекрываются, по крайней мере частично, что не позволяет достичь консенсуса в отношении номенклатуры и классификации везикул [9]. По этим причинам, чтобы избежать путаницы, Международное общество внеклеточных везикул (ISEV) в 2018 г. в рекомендательном документе установило, что, если невозможно определить конкретные маркеры субклеточного происхождения EVs, последние следует классифицировать как малые, если они меньше 100–200 Нм в диаметре, средние — при диаметре 100–200 Нм и большие EVs, если их диаметр больше 200 Нм [8].

Идентифицировано и описано несколько подтипов микровезикул, происходящих из лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, нейронов и мезенхимальных стволовых клеток, а также из раковых стволовых клеток [6]. Самыми многочисленными и коагуляционно активными являются EVs тромбоцитарного происхождения — они составляют около 70–90% от общего числа микровезикул плазмы крови [10]. Достаточно многочисленны эритроцитарные EVs, но их намного меньше, чем тромбоцитарных или лейкоцитарных. Кроме того, в плазме крови у здорового человека обнаруживаются эндотелиальные микровезикулы, количество которых незначительно [11].

Во время беременности в организме женщины появляются плацентарные EVs — это отделившиеся апикальные части щеточной каймы, продукты ее вакуольной трансформации, которые попадают в омывающую синтиотиотрофобласт материнскую кровь. Таким образом, во время физиологической беременности в периферической крови женщин можно обнаружить EVs тромбоцитарного, лейкоцитарного, эндотелиального и плацентарного происхождения [12], роль которых в развитии патологических процессов гестации в современных публикациях мало освещена и неоднозначна.

Роль EVs материнского (тромбоцитарные, лейкоцитарные, эритроцитарные и эндотелиальные) происхождения

Необходимо отметить, что при реализации преэклампсии общая концентрация EVs материнского происхождения, по данным большинства исследований, увеличивается [13–15]. В то же время группа исследователей из Китая (2018 г.) не обнаружила изменений общего уровня EVs материнского происхождения при развитии преэклампсии, при этом указав на увеличение концентрации эндотелиальных EVs и снижение тромбоцитарных EVs в общей структуре [16]. Интересно отметить, что повышение общего уровня EVs материнского происхождения характерно для ранней (плацентарной) преэклампсии [17] и неспецифично для поздней (материнской) преэклампсии [18]. Разнонаправленное изменение уровня различных EVs материнского происхождения при развитии тяжелой преэклампсии представлено в табл. 1.

Большинство исследователей наблюдали снижение тромбоцитарных EVs у женщин с преэклампсией [13, 16, 20, 22] (см. табл. 1). Для объяснения более низких концентраций тромбоцитарных EVs при преэклампсии предложены три различные теории: 1) более низкое количество тромбоцитов при преэклампсии [22], 2) участие тромбоцитарных EVs в генерации тромбина и образовании фибринового сгустка [13, 20] и 3) связывание тромбоцитарных EVs с лейкоцитами [22]. Последняя теория косвенно подтверждена в экспериментальной работе немецких ученых (2016 г.). Исследователями на большом материале показано, что наибольший вклад тромбоцитарных EVs в развитие преэклампсии связан с их участием в активации асептического воспаления в клетках трофобласта, а не посредством системного повышения коагуляционного потенциала [23].

Согласно результатам многочисленных исследований, концентрация EVs лейкоцитарного происхождения увеличивается на протяжении физиологической беременности [13, 14, 16, 20]. Предполагается, что повышение их концентрации в периферической крови направлено

Таблица 1. Показатели уровня EVs материнского происхождения при развитии тяжелой преэклампсии (ПЭ)

EVs	Эпизод реализовавшейся преэклампсии	Ссылка
Всего	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; V.A. Mikhailova, 2014 [14]; C. Salomon, 2017 [15]; S. Verma, 2018 [19]
	Нет изменений	Y. Zhang, 2018 [16]
При ранней преэклампсии	Увеличено	T.F. McElrath, 2020 [17]
При поздней преэклампсии	Нет значительных изменений	D. Goswami, 2006 [18]
Эндотелиальные	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; Y. Zhang, 2018 [16]; A. Jadli, 2019 [20]
	Нет изменений	E. Campello, 2015 [20]
Тромбоцитарные	Уменьшено	C.A. Lok, 2007 [22]; F.K. Marques, 2012 [13]; E. Campello, 2015 [20]; Y. Zhang, 2018 [16]
Лейкоцитарные	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; V.A. Mikhailova, 2014 [14]; E. Campello, 2015 [20]; Y. Zhang, 2018 [16]
Эритроцитарные	Увеличено	F.K. Marques, 2012 [13]; E. Campello, 2015 [20]

на удаление фрагментов депортированного синцитиотрофобласта и регулирование числа плацентарных EVs [14].

Преэклампсия связана с активацией лейкоцитов в периферической крови, что, с одной стороны, способствует увеличению выработки соответствующих EVs, а с другой — приводит к более интенсивному апоптозу клеток трофобласта и росту концентрации EVs плацентарного происхождения [14]. Формирование состояния асептического воспаления в зоне маточно-плацентарного контакта является одним из звеньев патогенеза развития преэклампсии [23]. В настоящее время в составе плацентарных EVs выявлен ряд синтезируемых синцитиотрофобластных соединений, которые не только снижают цитотоксическую активность НК- и Т-клеток, но и оказывают иммуносупрессивное воздействие на материнские лимфоциты, тем самым создавая состояние иммунной привилегии для плода [12]. Характерная для преэклампсии активация плацентарными EVs иммунных клеток, наряду с повышенным содержанием моноцитарных EVs, отражает некомпетентность механизмов иммунологической толерантности [14]. Таким образом, при развитии преэклампсии формируется порочный круг активации моноцитов, гранулоцитов и НК-клеток, а также активации синтеза цитокинов [24], что реализуется системным воспалением, патогномоничным для преэклампсии.

У женщин с ПЭ отмечена более высокая концентрация EVs эндотелиального происхождения по сравнению с нормотензивными беременными (см. табл. 1). Эндотелиальные EVs имеют различные биологические характеристики в зависимости от сигнального стимула их образования. Так, F. Dignat-George et al. (2011) в своей работе представили механизм увеличения высвобождения эндотелиальных EVs как при непосредственной активации медиаторов воспаления (TNF- α), так и при тромбин-ассоциированном увеличении провоспалительных цитокинов [25] — состоянии, характерном для преэклампсии. В 2012 г. L. Petrozella et al. показали наличие корреляционной связи между уровнем EVs эндотелиального происхождения и содержанием маркеров повреждения эндо-

телиа — концентрацией sFlt1, растворимым эндоглином и плацентарным фактором роста (PlGF) у женщин с ПЭ [26]. Таким образом, межклеточная коммуникация, опосредованная EVs эндотелиального происхождения, имеет важное значение для понимания процесса реализации провоспалительных и прокоагулянтных состояний, лежащих в основе преэклампсии.

Повышенные концентрации эритроцитарных EVs [13, 20] при преэклампсии (см. табл. 1) объясняют разрушение эритроцитов и гемолизом [27].

Все вышесказанное не позволяет рассматривать количественные и качественные характеристики EVs материнского происхождения при развитии преэклампсии изолированно, без учета взаимодействия с плацентарными EVs в различные сроки беременности.

Роль EVs плацентарного происхождения

Одним из проявлений преэклампсии является описанный еще в 1893 г. немецким врачом и патологом Кристианом Георгом Шморлем феномен депортации трофобласта, а именно обнаружение многоядерных клеток плацентарного происхождения в легочной ткани женщин, умерших от эклампсии [28]. В последующем фрагменты депортированного синцитиотрофобласта находили в легких у пациенток с физиологическим течением беременности [29]. А в 1964 г. F.A. Ikle показал, что при благоприятной гестации в течение суток в материнский организм попадает около 100 тыс. депортированных многоядерных фрагментов трофобласта размером от 20 до 100 мкм [30]. Как известно, фрагмент депортированного синцитиотрофобласта — это многоядерное образование, покрытое снаружи щеточной каймой и сохраняющее иммунологическую и коагуляционную инертность. По мнению А.П. Милованова (2017), свободные фрагменты трофобласта представляют собой особый вид транспорта плацентарных биопродуктов в капиллярную сеть легких для прямого воздействия на легочной эндоте-

лий и опосредованно — на многие системы беременной с целью формирования гестационной доминанты [31].

Плацентарные EVs имеют принципиальное отличие от фрагментов депортированного синцитиотрофобласта. Это частицы примитивного строения — продукт вакуольной трансформации щеточной каймы размером от 30 до 1000 нм. В противоположность депортированному синцитиотрофобласту, плацентарные EVs легко проходят легочные капилляры, попадают в системный кровоток и взаимодействуют с клетками-мишенями [32, 33].

Известно, что плацента высвобождает EVs в материнский кровоток с ранних сроков беременности, малые EVs определяются в первые 6 нед гестации [34]. С увеличением срока гестации количество EVs плацентарного происхождения в плазме крови нарастает [35]. Также следует подчеркнуть, что отдельные исследования показали наличие плацентарных EVs в образцах околоплодных вод [36].

Развитие преэклампсии сопряжено с увеличением общего количества плацентарных EVs в плазме крови [37], что связывают в том числе с повышенной скоростью апоптоза синцитиотрофобласта при ПЭ (5–6%) по сравнению с нормальной беременностью (2–3%) [38]. Кроме того, показано, что у пациенток с ранним началом преэклампсии количество экзосом из синцитиотрофобласта значимо выше, чем у женщин с поздним началом преэклампсии [39].

Влияние плацентарных EVs на развитие преэклампсии было подтверждено S.Y. Lau et al. в 2013 г. в эксперименте на мышах линии Вистар [40]. Девственным самкам мышей хирургически имплантировали телеметрические устройства для контроля артериального давления и постоянные внутривенные катетеры для введения плацентарных EVs. После периода адаптации мышей спаривали и с 6-го дня беременности до родов ежедневно вводили заявленные микровезикулы. Мыши группы контроля получали инъекции плацебо. Артериальное давление мышей экспериментальной группы было выше, чем в группе контроля, начиная с 3-й нед беременности, что подтверждает гипотезу авторов о том, что плацентарные EVs формируют гипертензивное состояние, характерное для преэклампсии.

Исследования последнего десятилетия представляют результаты, свидетельствующие о различном селективном наборе белков, фосфолипидов и различных типов РНК в плацентарных EVs, определяющих различный вклад в патогенез преэклампсии. Так, еще в 2008 г. L. Zhang et al. при исследовании роли EVs плацентарного происхождения в развитии преэклампсии показали, что для данного осложнения специфично увеличение в периферической крови беременных числа EVs, меченных человеческим лейкоцитарным антигеном-G (HLA-G) фетального происхождения [41]. Годом позже A.F. Ogozco et al. (2009) при аналогичном использовании метода проточной цитофлуориметрии получили схожие результаты: развитие поздней преэклампсии в 3-м триместре сопровождалось повышением EVs, меченных HLA-G фетального происхождения. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что развитие поздней преэклампсии связано с разрушением подмножества цитотрофобластов, а не с самой плацентой [42]. Мы полагаем, что представленные данные могут быть полезны для улучшения прогнозирования преэклампсии путем проведения неинвазивной пренатальной диагностики.

Результаты исследований S. Baig et al. (2014) демонстрируют связь раннего начала преэклампсии с повышением концентрации плацентарных EVs с измененным

содержанием липидов и белков относительно женщин с отсутствием гипертензии во время гестации [43]. C. Salomon et al. (2014) в своих работах показали, что степень кислородного градиента на этапе плацентации коррелирует с содержанием белков в составе EVs, в том числе с уровнем металлопротеазы-12 (ММП-12). Исследователями была сформулирована гипотеза, что ММП-12, секретируемая трофобластами, способствует ремоделированию внеклеточного матрикса и адекватной инвазии трофобласта. Повышение концентрации плацентарных EVs в условиях локальной гипоксии приводит к аномальной плацентации [33]. Образцы плаценты пациенток с ПЭ демонстрируют более низкие уровни плацентарных EVs, несущих эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), и сниженную активность NO по сравнению с контрольными плацентами [44]. В 2019 г. исследователями университета из Оксфорда определено, что развитие преэклампсии сопряжено с повышенным уровнем EVs, экспрессирующих мембраносвязывающую металлопротеазу — нейтральную эндопептидазу (NEP). Как известно, NEP играет значимую роль в гипертензии, сердечной недостаточности и отложении амилоида, которые являются патогномоничными для преэклампсии [45].

Хорошо известно, что преэклампсия ассоциируется со значительной активацией тромбоцитов. S. Kohli et al. (2016) показано, что плацентарные EVs индуцируют тромбовоспалительные реакции именно в плаценте. Активированные материнские тромбоциты вызывают активацию NLRP3-инфламмосомы в клетках трофобласта. Активация инфламмосомы в клетках трофобласта запускает фенотип, подобный преэклампсии, характеризующийся недостаточностью плаценты, повышенным артериальным давлением, увеличением в плазме крови уровня sFlt-1 и почечной дисфункцией [23].

Таким образом, выделение специфических плацентарных EVs в периферической крови матери может открыть перспективы для разработки новых ранних биомаркеров основных акушерских патологических состояний, включая преэклампсию.

Взаимодействия между EVs плацентарного и материнского происхождения

Необходимо отметить, что, попадая в системный кровоток, плацентарные EVs влияют на функции материнских клеток, в том числе на популяцию лейкоцитов (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, NK-клетки и Т-лимфоциты), тромбоцитов и эндотелиальных клеток [46, 47]. B.S. Holder et al. (2015) в эксперименте показали, что плацента реагирует на материнские воспалительные стимулы путем взаимодействия EVs лейкоцитарного происхождения с синцитиотрофобластом. Плацента поглощает макрофагальные EVs путем эндоцитоза, при этом последние индуцируют выработку плацентой провоспалительных цитокинов [48]. С другой стороны, циркулирующие в материнском кровотоке плацентарные EVs связываются с моноцитами и также стимулируют выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL12p70 и IL-18) [49]. Чрезмерная стимуляция иммунокомпетентных клеток, как локально, так и в системном кровотоке, способствует изменению системной воспалительной реакции при ПЭ [48].

Ранее сообщалось, что тромбоциты, выделенные от женщин, у которых развивается поздняя преэклампсия, характеризуются повышенным уровнем поверх-

ностного клеточного маркера активации тромбоцитов CD63 [50]. Позже в исследовании, проведенном D.S. Tannetta et al. (2015), определено, что активация тромбоцитов при преэклампсии обусловлена в том числе воздействием на них плацентарных EVs, что не было зафиксировано у женщин с физиологическим течением беременности. Авторы пришли к выводу, что повышенная активность тромбоцитов в результате воздействия плацентарных EVs в случае развития преэклампсии коррелирует с повышенным риском тромбозомболических осложнений [32].

С другой стороны, экзосомы, выделенные от пациенток с преэклампсией, экспрессируют антиангиогенные факторы sFlt-1 и эндоглин (sEng), которые могут нарушать ангиогенез, снижая пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток *in vitro* [51]. Показано, что EVs из плацентарных образцов, обработанных преэкламптическими сыворотками, значительно повышают экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и цитокинового медиатора амфотерина (high-mobility group protein B1, HMGB1) на эндотелиальных клетках, вызывая активацию эндотелия, сменяющуюся его дисфункцией [52].

Таким образом, EVs плацентарного происхождения — это гетерогенная популяция микровезикул, которая переносит в материнский кровоток широкий спектр плацентарных липидов, белков и микро-РНК. Определение молекулярного состава плацентарных EVs, а также клеток-мишеней их биологической реализации может привести к открытию новых биомаркеров преэклампсии, что, в свою очередь, позволит выработать ранее неизвестные подходы к профилактике данного заболевания.

Влияние EVs на гемостатический баланс во время беременности

Физиологическое течение беременности характеризуется нарастающей во времени гиперкоагуляцией и тромбинообразованием, обусловленными повышением концентрации и активности прокоагулянтных факторов и снижением фибринолитической активности крови [53]. Для всех субпопуляций EVs характерна прокоагулянтная активность, которая зависит главным образом от экспрессии фосфатидилсерина и тканевого фактора (TF) — главного клеточного активатора системы свертывания крови [54]. Основным источником циркулирующего в крови TF, как известно, являются моноциты, клетки эндотелия и продуцируемые ими EVs. В условиях *in vitro* TF отсутствует в EVs тромбоцитарного происхождения [55].

Также доказана экспрессия TF клетками синцитиотрофобласта [56, 57], которая повышается в условиях

гипоксии плаценты, в условиях воспалительной среды и в случае гестационных сосудистых осложнений [58].

Как было представлено ранее, плацентарные EVs в материнском кровотоке стимулируют выработку ФНО- α и других провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, не только усиливают высвобождение EVs различного происхождения, несущих TF, но и стимулируют экспрессию TF клетками эндотелия пупочной вены [59].

В 2011 г. в Оксфорде было проведено исследование, посвященное роли EVs, продуцируемых синцитиотрофобластом, в активации гемостаза. Установлено, что при добавлении EVs—синцитиотрофобласта в плазму крови в 14 случаях из 16 инициируется генерация тромбина. А учитывая, что при беременности, осложненной преэклампсией, количество EVs—синцитиотрофобласта значительно больше, чем при физиологической беременности, можно предположить, что именно EVs являются маркерами активации свертывания крови [60].

Таким образом, во время гестации межклеточные и межвезикулярные коммуникации с участием EVs инициируют каскад биологических эффектов, которые приводят к состоянию гиперкоагуляции, свойственному преэклампсии.

Заключение

241

Согласно имеющимся данным, EVs играют определяющую роль во взаимосвязи материнских сосудистых клеток (сосудистый эндотелий, циркулирующие лейкоциты и тромбоциты) и плаценты, способствуя прогрессированию нормальной беременности. Понимание участия EVs в развитии преэклампсии может способствовать углублению знаний о патогенезе данной патологии и определить их диагностическую и прогностическую значимость.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на бюджетные средства организации.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. М.Г. Николаева — концепция, аналитическая работа, написание и редактирование текста; В.Ю. Терехина — обработка материала, написание текста; А.В. Кудинов — поиск первоисточников, систематизация материала; А.П. Момот — редактирование текста, одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett.* 2014;162(1):41–48. doi: <https://doi.org/10.1016/J.IMLET.2014.06.013>
2. Clemmens H, Lambert DW. Extracellular vesicles: Translational challenges and opportunities. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(5):1073–1082. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20180112>
3. Pieragostino D, Lanuti P, Cicalini I, et al. Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis. *J Proteom.* 2019;204:103403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103403>
4. Grande R, Dovizio M, Marcone S, et al. Platelet-Derived Microparticles from Obese Individuals: Characterization of Number, Size, Proteomics, and Crosstalk With Cancer and Endothelial Cells. *Front Pharmacol.* 2019;10:7. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00007>
5. Jaiswal R, Sedger LM. Intercellular Vesicular Transfer by Exosomes, Microparticles and Oncosomes — Implications for

- Cancer Biology and Treatments. *Front Oncol.* 2019;9:125. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00125>
6. Willms E, Cabañas C, Mäger I, et al. Extracellular Vesicle Heterogeneity: Subpopulations, Isolation Techniques, and Diverse Functions in Cancer Progression. *Front Immunol.* 2018;9:738. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00738>
 7. Kakarla R, Hur J, Kim YJ, et al. Apoptotic cell-derived exosomes: Messages from dying cells. *Exp Mol Med.* 2020;52(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0362-8>
 8. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018;7:1535750. doi: <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
 9. Klein-Scory S, Tehrani MM, Eilert-Micus C, et al. New insights in the composition of extracellular vesicles from pancreatic cancer cells: Implications for biomarkers and functions. *Proteome Sci.* 2014;12(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/s12953-014-0050-5>
 10. Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуковицкая В.Г., и др. Микро-частицы тромбоцитов: образование и свойства // *Патогенез.* — 2017. — Т. 15. — № 2. — С. 4–13. [Kubatiev AA, Borovaya TG, Zhukovickaya VG, i dr. Mikrochasticy trombocitov: obrazovanie i svojstva. *Patogeneze.* 2017;15(2):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/GM.2017.2.7296>
 11. Пантелеев М.А., Абаева А.А., Баландина А.Н., и др. Внеклеточные везикулы плазмы крови: состав, происхождение, свойства // *Биологические мембраны.* — 2017. — Т. 34. — № 3. — С. 155–161. [Panteleev MA, Abaeva AA, Balandina AN, i dr. Vnekletochnye vezikuly plazmy krovi: sostav, proiskhozhdenie, svojstva. *Biologicheskie Membrany.* 2017;34(3):155–161. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0233475517030069>
 12. Керкешко Г.О., Корневский А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии // *Медицинская иммунология.* — 2018. — Т. 20. — № 4. — С. 485–514. [Kerkeshko GO, Korenevskij AV, Sokolov DI, Sel'kov SA. Rol' vzaimodejstviya ekstrakletochnyh mikrovezikul trofoblata s kletkami immunnoj sistemy i endotelija v patogeneze preeklampsii. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2018;20(4):485–514. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-485-514>
 13. Marques FK, Campos FM, Filho OA, et al. Circulating microparticles in severe preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2012;24(414):253–258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.023>
 14. Mikhailova VA, Ovchinnikova OM, Zainulina MS, et al. Detection of microparticles of leukocytic origin in the peripheral blood in normal pregnancy and preeclampsia. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(6):751–756. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2659-x>
 15. Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, et al. Placental Exosomes as Early Biomarker of Preeclampsia: Potential Role of Exosomal MicroRNAs Across Gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3182–3194. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00672>
 16. Zhang Y, Zhao C, Wei Y, et al. Increased circulating microparticles in women with preeclampsia. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(3):352–358. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12796>
 17. McElrath TF, Cantonwine DE, Gray KJ, et al. Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia < 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases. *Sci Rep.* 2020;10(1):17353. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74078-w>
 18. Goswami D, Tannetta DS, Magee LA, et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2006;27(1):56–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.11.007>
 19. Verma S, Pillay P, Naicker T, et al. Placental hypoxia inducible factor-1 α & CHOP immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;220:18–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.11.004>
 20. Jadli A, Ghosh K, Damania K, et al. Prediction of preeclampsia using combination of biomarkers at 18–23 weeks of gestation: A nested case-control study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:20–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.04.006>
 21. Campello E, Spiezia L, Radu CM, et al. Circulating microparticles in umbilical cord blood in normal pregnancy and pregnancy with preeclampsia. *Thromb Res.* 2015;136(2):427–431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.05.029>
 22. Lok CA, Nieuwland R, Sturk A, et al. Microparticle-associated P-selectin reflects platelet activation in preeclampsia. *Platelets.* 2007;18(1):68–72. doi: <https://doi.org/10.1080/09537100600864285>
 23. Kohli S, Ranjan S, Hoffmann J, et al. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. *Blood.* 2016;128(17):2153–2164. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705434>
 24. Faas MM, de Vos P. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *J Reprod Immunol.* 2017;119:91–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.06.009>
 25. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:27–33. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.218123>
 26. Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, et al. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;20(2):140.e20–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.011>
 27. Perez-Gonzalez R, Gauthier SA, Kumar A, et al. The exosome secretory pathway transports amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragments from the cell into the brain extracellular space. *J Biol Chem.* 2012;287(51):43108–43115.
 28. Schmorl G. Pathologisch-anatomischeuntersuchungenuber puerperal-eclampsie (pathological and anatomical examinations of puerperal-eclampsia). Leipzig: FCW Vogel; 1893:106.
 29. Chua S, Wilkins T, Sargent I, Redman C. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(10):973–979. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb15334.x>
 30. Ikle FA. Dissemination of syncytial trophoblastic cells in the maternal blood stream during pregnancy. *Bull Schweiz Akad Med Wiss.* 1964;20:62–72.
 31. Милованов А.П., Волощук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя) // *Архив патологии.* — 2017. — Т. 79. — № 1. — С. 61–67. [Milovanov AP, Voloshchuk IN. Deportirovannyj sincitiotrofoblast i placentarnye mikrochasticy v organizme materi pri normal'noj beremennosti i preeklampsii (28 let spustya). *Arhiv Patologii.* 2017;79(1):61–67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/patol201779161-67>
 32. Tannetta DS, Hunt K, Jones CI, et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from preeclampsia placentas differentially affect platelet function. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142538. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142538>
 33. Salomon C, Torres MJ, Kobayashi M, et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration. *PLoS One.* 2014;9(6):e98667. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098667>
 34. Morgan TK. Cell- and size-specific analysis of placental extracellular vesicles in maternal plasma and pre-eclampsia. *Transl Res.* 2018;201:40–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.08.004>
 35. Motta-Mejia C, Kandzija N, Zhang W, et al. Placental Vesicles Carry Active Endothelial Nitric Oxide Synthase and Their Activity is Reduced in Preeclampsia. *Hypertension.* 2017;70:372–381. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09321>
 36. Takov K, He Z, Johnston HE, et al. Small extracellular vesicles secreted from human amniotic fluid mesenchymal stromal cells pos-

- sess cardioprotective and promigratory potential. *Basic Res Cardiol.* 2020;115:26. doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0785-3>
37. Collett GP, Redman CW, Sargent IL, Vatish M. Endoplasmic reticulum stress stimulates the release of extracellular vesicles carrying danger-associated molecular pattern (DAMP) molecules. *Oncotarget.* 2018;9(6):6707–6717. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24158>
 38. Leung DN, Smith SC, To KF, et al. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(6):1249–1250. doi: <https://doi.org/10.1067/mob.2001.112906>
 39. Pillay P, Maharaj N, Moodley J, Mackraj I. Placental exosomes and pre-eclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies. *Placenta.* 2016;46:18–25.
 40. Lau SY, Barrett CJ, Guild SJ, Chamley LW. Necrotic trophoblast debris increases blood pressure during pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2013;97(2):175–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.12.005>
 41. Zhang L, Wang Y, Liao AH. Quantitative abnormalities of fetal trophoblast cells in maternal circulation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(12):1160–1166. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.5521>
 42. Orozco AF, Jorgez CJ, Ramos-Perez WD, et al. Placental release of distinct DNA-associated microparticles into maternal circulation: reflective of gestation time and preeclampsia. *Placenta.* 2009;30(10):891–897. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.06.012>
 43. Baig S, Kothandaraman N, Manikandan J, et al. Proteomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in preeclampsia. *Clin Proteomics.* 2014;11(1):40. doi: <https://doi.org/10.1186/1559-0275-11-40>
 44. Hausvater A, Giannone T, Sandoval Y-HG, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2012;30:17–33. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f>
 45. Gill M, Motta-Mejia C, Kandzija N, et al. Placental Syncytiotrophoblast-Derived Extracellular Vesicles Carry Active NEP (Nephrilysin) and Are Increased in Preeclampsia. *Hypertension.* 2019;73(5):1112–1119. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12707>
 46. Sokolov DI, Ovchinnikova OM, Korenkov DA, et al. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes. *Transl Res.* 2016;170:112–123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.11.009>
 47. Nair S, Salomon C. Extracellular vesicles and their immunomodulatory functions in pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2018;40:425–437. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0680-2>
 48. Holder BS, Jones T, Sancho Shimizu V, et al. Macrophage exosomes induce placental inflammatory cytokines: a novel mode of maternal-placental messaging. *Traffic.* 2016;17:168–178. doi: <https://doi.org/10.1111/tra.12352>
 49. Southcombe J, Tannetta D, Redman C, Sargent I. The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles. *PLoS One.* 2011;6:e20245. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020245>
 50. Janes SL, Goodall AH. Flow cytometric detection of circulating activated platelets and platelet hyper-responsiveness in preeclampsia and pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 1994;86(6):731–739. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0860731>
 51. Chang X, Yao J, He Q, et al. Exosomes from Women with Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFit (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. *Hypertension.* 2018;72(6):1381–1390. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706>
 52. Xiao X, Xiao F, Zhao M, et al. Treating normal early gestation placenta with preeclamptic sera produces extracellular micro and nano vesicles that activate endothelial cells. *J Reprod Immunol.* 2017;120:34–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.04.004>
 53. Момот А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* — 2017. — № 2. — С. 44–52. [Momot AP. Fiziologicheskaya beremennost' kak model' nesostoyavshegosya tromboza. *Akusherstvo i Ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2017;2:44–52. (In Russ.)]
 54. Lacroix R, Dignat George F. Microparticles as a circulating source of procoagulant and fibrinolytic activities in the circulation. *Thromb Res.* 2012;129(2):27–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.02.025>
 55. Khaspekova SG, Antonova OA, Shustova ON, et al. Activity of Tissue Factor in Microparticles Produced in vitro by Endothelial Cells, Monocytes, Granulocytes, and Platelets. *Biochemistry.* 2016;81(2):114–121. doi: <https://doi.org/10.1134/S000629791602005X>
 56. Vallier L, Cointe S, Lacroix R, et al. Microparticles and fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:129–134. Epub 2016 Dec 6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592301>
 57. Han C, Wang C, Chen Y, et al. Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models. *Haematologica.* 2020;105(6):1686–1694. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.226209>
 58. Aharon A, Katzenell S, Tamari T, Brenner B. Microparticles bearing tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in gestational vascular complications. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):1047–1050. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03342.x>
 59. Szotowski B, Antoniak S, Poller W, et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circ Res.* 2005;96:1233–1239. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000171805.24799.f>
 60. Gardiner C, Tannetta DS, Simms CA, et al. Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclampsia placenta exhibit increased tissue factor activity. *PLoS One.* 2011;6(10):e26313. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026313>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., доцент [*Mariya G. Nikolaeva*, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: 656038, Барнаул, проспект Ленина, д. 40 [address: 40 Lenina Av., 656038, Barnaul, Russia];
e-mail: nikolmg@yandex.ru, SPIN-код: 8295-9290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Терехина Василиса Юрьевна [*Vasilisa Yu Terekhina*]; e-mail: vasutka_07@mail.ru,
SPIN-код: 9359-1428, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>

Кудинов Алексей Владимирович, кандидат биологических наук [*Alexey V. Kudinov*]; e-mail: kudinovalexej@gmail.com,
SPIN-код: 6231-4604, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0967-6117>

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор [*Andrey P. Momot*, MD, PhD, Professor]; e-mail: xyzan@yandex.ru,
SPIN-код: 8464-9030, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>