

РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ ТРОФОБЛАСТА С КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Керкешко Г.О., Корневский А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Преэклампсия является мультисистемным заболеванием, возникающим во второй половине беременности и характеризующимся развитием гипертензии и протеинурии. Преэклампсия до сих пор остается одной из основных причин материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Как полагают, преэклампсия является результатом сложных взаимодействий материнских и плацентарных факторов, однако непосредственная патофизиология этого синдрома остается неясной. Межклеточные взаимодействия являются основой фетоплацентарного развития при физиологически протекающей беременности. Один из механизмов межклеточных взаимодействий связан с выбросом клетками ограниченной мембраной экстраклеточных микровезикул. Концентрация и молекулярный состав экстраклеточных везикул в биологических жидкостях зависят от продуцирующих их клеток, а также стимулов, инициирующих их продукцию. Исследование экстраклеточных везикул при преэклампсии фокусируется на частицах, вырабатываемых клетками сердечно-сосудистой системы матери (эндотелий, гладкие мышцы сосудов) и крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), а также клетками синцитиотрофобласта. Изменения в концентрации и молекулярном составе этих экстраклеточных везикул могут вносить вклад в патофизиологию преэклампсии благодаря усилению провоспалительного и прокоагуляционного состояния при беременности. Настоящий обзор посвящен, в первую очередь, характеристике экстраклеточных везикул, продуцируемых синцитиотрофобластом, а также возможной роли их взаимодействия с клетками материнской иммунной системы, эндотелиальными клетками и тромбоцитами в процессе развития преэклампсии. Понимание роли экстраклеточных везикул синцитиотрофобласта в патогенезе преэклампсии могло бы открыть возможности использования полученных данных для ранней и неинвазивной диагностики плацентарных нарушений, а также для прогноза развития этого заболевания.

Ключевые слова: преэклампсия, гипертензия, плацента, трофобласт, микровезикулы, межклеточные взаимодействия

Адрес для переписки:

Керкешко Глеб Олегович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3.
Тел.: 8 (812) 328-98-91, 323-75-45.
Факс: 8 (812) 323-75-45.
E-mail: gkerkeshko@yandex.ru

Address for correspondence:

Kerkeshko Gleb O.
D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology
199034, Russian Federation, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.
Phone: 7 (812) 328-98-91, 323-75-45.
Fax: 7 (812) 323-75-45.
E-mail: gkerkeshko@yandex.ru

Образец цитирования:

Г.О. Керкешко, А.В. Корневский, Д.И. Соколов, С.А. Сельков «Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 485-514.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-485-514

© Керкешко Г.О. и соавт., 2018

For citation:

G.O. Kerkeshko, A.V. Korenevsky, D.I. Sokolov, S.A. Selkov "The role of interactions between trophoblast-derived extracellular microvesicles, immune cells and endothelium in pathogenesis of pre-eclampsia", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 485-514.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-485-514

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-485-514

THE ROLE OF INTERACTIONS BETWEEN TROPHOBLAST-DERIVED EXTRACELLULAR MICROVESICLES, IMMUNE CELLS AND ENDOTHELIUM IN PATHOGENESIS OF PRE-ECLAMPSIA

Kerkeshko G.O., Korenevsky A.V., Sokolov D.I., Selkov S.A.

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Pre-eclampsia is a multisystemic disease that occurs in the second half of pregnancy, being characterized by the development of hypertension and proteinuria. Pre-eclampsia is still one of the main causes of maternal and neonatal morbidity and mortality. Pre-eclampsia is believed to be a result of complex interactions between maternal and placental factors. However, the exact pathophysiology of this syndrome remains unclear. Intercellular interactions are the basis of fetoplacental development in physiological pregnancy. A special mechanism of intercellular interactions is associated with the release of membrane-bound extracellular microvesicles by cells. Concentration and molecular composition of extracellular vesicles in biological fluids depend on the producer cell types, as well as the stimuli that trigger their formation. The studies of extracellular vesicles in pre-eclampsia focus on the particles produced by the cells of maternal cardiovascular system (endothelium, smooth muscle cells of blood vessels), and blood (erythrocytes, leukocytes, and platelets), like as by the cells of syncytiotrophoblast. Changed concentrations and molecular composition of these extracellular vesicles can contribute to the pathophysiology of pre-eclampsia, due to increased pro-inflammatory and procoagulant state occurring during pregnancy. This review focuses, firstly, on characteristics of the extracellular vesicles produced by syncytiotrophoblast, and possible role of their interaction with maternal immune cells, endothelial cells and platelets in the course of developing pre-eclampsia. Understanding the role of extracellular vesicles of syncytiotrophoblast in pathogenesis of pre-eclampsia could suggest an opportunity of providing these results for early and non-invasive diagnostics of placental disorders, as well as for predicting development of this disease.

Keywords: pre-eclampsia, hypertension, placenta, trophoblast, microvesicles, cell interactions

Работа поддержана грантом РФФ № 17-15-01230.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) – возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели) мультисистемное патологическое состояние, которое характеризуется артериальной гипертензией ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г в суточной моче) и нередко сопровождается отеками и полиорганной/полисистемной дисфункцией/недостаточностью [132, 182].

Базовые клеточные и молекулярные механизмы, активирующие ПЭ и способствующие ее прогрессированию, в настоящее время изучены недостаточно: нет четких ранних диагностических тестов, а также эффективных адресных фармакологических методов лечения. Единственным радикальным средством устранения синдромов ПЭ на сегодняшний день является родоразрешение. Имея мировой показатель распространенности, по данным разных авторов, от 2 до 9% от общего числа беременностей, ПЭ остается одной из главных проблем ведения пациентов для врачей [3, 15]. Данное заболевание представляет су-

щественный риск развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений как для матери, так и для ребенка. Помимо артериальной гипертензии и протеинурии, объективным признаком ПЭ является состояние гиперкоагуляции, сосудистой дисфункции, а также избыточного (чрезмерного) системного воспалительного ответа, вызванное выбросом плацентарных провоспалительных, антиангиогенных и прокоагулянтных факторов в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение плаценты [33, 128, 182].

Накопленные к настоящему времени клинические и эпидемиологические данные дают основание полагать, что ПЭ является гетерогенным заболеванием, в основе которого лежат несколько отличных друг от друга механизмов, выражающихся в различных клинических фенотипах [121]. В современной клинической практике принято выделять два фенотипических варианта проявления ПЭ: с ранней манифестацией клинических симптомов (до 34 недель беременности) и с поздней манифестацией (после 34 недель беременности) [102, 182]. В зависимости от тяжести симптомов, в частности артериального давления, ПЭ разделяют на тяжелую ($\geq 160/110$ мм рт. ст.) и умеренную ($< 160/110$ мм рт. ст.) [62]. Резуль-

таты исследований по изучению этиологии ПЭ позволяют предположить, что она может быть обусловлена как преимущественно фетальными (плацентарными) факторами, так и материнскими факторами риска [102]. Считается, что более ранняя и тяжелая форма ПЭ возникает вследствие преимущественного воздействия плацентарных факторов, в то время как преобладание материнских факторов риска приводит к более позднему и умеренному развитию ПЭ [62].

Роль плаценты в возникновении ПЭ в настоящее время представляется следующим образом. После адгезии бластоцисты к эндометрию начинается формирование ворсин хориона, являющихся основным структурным элементом плаценты. Клетки трофоэктодермы, в зависимости от их пространственного местоположения, дифференцируются либо в находящийся в составе ворсин ворсинчатый цитотрофобласт, либо во вневорсинчатый (экстравиллезный) цитотрофобласт, обладающий инвазивными свойствами [1]. Клетки наружного слоя ворсинчатого цитотрофобласта сливаются друг с другом, образуя единую многоядерную структуру, называемую синцитиотрофобластом (СТБ). Сформированный СТБ покрывает непрерывным слоем всю поверхность многочисленных ворсин, отделяя плодную часть трофобласта от непосредственного контакта с материнской кровью, заполняющей пространство между ворсинами. Клетки вневорсинчатого цитотрофобласта инвазируют дистальные участки снабжающих плаценту материнских спиральных артерий, замещая эндотелиальные и гладкомышечные клетки [110, 135]. Этот процесс гестационной перестройки спиральных артерий превращает их дистальные части из узких сосудов в широкие, малоупругие каналы [180, 181]. Градиент кислорода в матке в ранние сроки беременности способствует инвазии и перестройке спиральных артерий [34]. Предполагается, что ключевым патогенетическим звеном в развитии ПЭ с преобладанием плацентарных факторов является плацентарная ишемия и гипоксия, развивающаяся вследствие нарушения процесса инвазии трофобласта и неполноценной гестационной перестройки спиральных артерий [133, 134]. Связанные с ишемией-реперфузией [86] или с высокой скоростью кровотока в межворсинчатом пространстве [32] повреждения, в свою очередь, запускают процессы высвобождения плацентарных провоспалительных, ангиогенных и прокоагулянтных факторов.

К материнским факторам риска ПЭ в первую очередь относят наследственные и приобретенные тромбофилии, в частности антифосфолипидный синдром [52], которые вследствие тромбообразования могут вызывать блокаду спи-

ральных артерий плаценты. Вклад материнских факторов в развитие ПЭ может реализовываться в условиях сосудистой дисфункции, окислительного стресса и метаболических нарушений, таких как гипертония, ожирение или диабет, которые предшествуют беременности или усугубляются в ходе ее течения и могут являться факторами риска развития ПЭ [52, 102].

Независимо от преобладающего механизма возникновения ПЭ, взаимодействие между материнскими и плацентарными патофизиологическими факторами может приводить к замкнутому кругу избыточного системного воспалительного ответа, сосудистой дисфункции, а также активации прокоагуляционных путей, что в конечном итоге приводит к возникновению симптомов ПЭ [62].

Одним из проявлений ПЭ является феномен усиленной депортации трофобласта, то есть отделения с поверхности его ворсин в омывающую материнскую кровь элементов клеточного и субклеточного размера, с дальнейшим их проникновением через венозные коллекторы матки в нижнюю полую вену, правый отдел сердца, магистральные легочные сосуды и, наконец, в капиллярную сеть легких [2]. Депортация трофобласта была впервые обнаружена немецким патологом Георгом Шморлем, который наблюдал многоядерные клетки плацентарного происхождения (нем. *plazentarzellen*) в легочной ткани женщин, погибших в результате эклампсии [147]. В последующих исследованиях те же клетки были обнаружены в легких, в крови маточных вен и в периферической крови беременных женщин при ПЭ, а также, хотя и в меньшем количестве, при физиологически протекающей беременности на разных ее сроках [22, 42, 49, 83, 85, 88, 90, 146].

Основным источником депортируемых фрагментов трофобласта служит СТБ, по своей морфологии представляющий многоядерный, терминально дифференцированный, поляризованный эпителий [30]. Формирование СТБ происходит на ранних стадиях эмбриогенеза, он сохраняется в течение всей беременности за счет процесса обмена, при котором отмерший материал, отделяющийся от апикальной поверхности, восполняется путем включения в СТБ нижележащих клеток цитотрофобласта [81]. Благодаря своему уникальному положению в области контакта между организмами матери и плода, СТБ является наиболее важным компонентом маточно-плацентарного барьера и выполняет барьерную, обменную, гуморальную функции, а также участвует в формировании иммунологической толерантности организма матери в отношении полуаллогенного организма плода [1]. Через СТБ происходит транспорт питательных веществ от матери к пло-

ду, газообмен, удаление продуктов метаболизма, в нем синтезируется ряд белков, стероидных и белковых гормонов, сигнальных и иммуномодулирующих молекул, являющихся жизненно необходимыми для благополучного протекания беременности [114].

Омываемая кровью матери, свободная апикальная поверхность синцития богата полиморфными микроворсинками, что указывает на огромную подвижность поверхностной синцитиоплазмы [114]. Ядра СТБ обладают уникальной возможностью перемещаться вследствие отсутствия межклеточных перегородок. Наблюдаемое при физиологической беременности и в особенности при ПЭ объединение ядер в группы приводит к формированию таких образований, как синцитиальные «почки» («узелки») (англ. knots) и синцитиальные «ростки» (англ. sprouts), которые могут затем отделяться от эпителиального покрова и попадать в материнский кровоток [31].

Отделяющиеся от СТБ наиболее крупные многоядерные жизнеспособные образования размером 20-100 мкм, образующиеся, как предполагают, из синцитиальных «ростков» и «почек» («узелков») [31], называют депортированным СТБ (синонимы: изолированные или свободные симпласты, многоядерные агрегаты СТБ) (рис. 1). Эти многоядерные фрагменты содержат сохраненные микроворсинки СТБ, под которыми расположен слой общей цитоплазмы, имеющий в своем центре от шести до двадцати сближенных ядер [2]. Отделение плацентарных депортантов длительное время считали патологическим явлением, свойственным для эклампсии и ПЭ [22, 147], но впоследствии было показано, что их образование является естественным процессом и наблюдается на протяжении всей физиологически протекающей беременности [29, 31]. Было подсчитано, что при неосложненной беременности в течение суток в организм матери попадает около ста тысяч многоядерных депортантов [83].

Ограниченные плазматической мембраной фрагменты меньшего, субклеточного размера (~30-5000 нм), объединяемые под общим названием экстраклеточных везикул (ЭВ), также продуцируются СТБ. Такие ЭВ (СТБ-ЭВ) были впервые получены как артефакт *in vitro* при попытке выделения поверхностных мембран СТБ с целью изучения их биохимического состава и транспортных функций [153]. Морфологические наблюдения показали, что с поверхности апикальной мембраны СТБ непрерывно высвобождаются микровезикулы и даже целые микроворсинки [114], кроме того, СТБ также продуцирует значительное количество ЭВ меньшего размера,

называемых экзосомами, которые формируются во внутриклеточных структурах эндосомального происхождения и затем высвобождаются из клетки путем экзоцитоза [114]. Установлено, что СТБ-ЭВ, включающие как микровезикулы, так и экзосомы, появляются в периферической крови матери в конце первого триместра физиологической беременности и их количество значительно возрастает при ПЭ [61, 90]. Наличие образуемых трофобластом и другими клетками ЭВ в периферической крови женщин при неосложненной беременности, а также увеличение их образования при различных патологиях беременности, в частности при ПЭ и гестационном сахарном диабете, было неоднократно показано в работах различных исследователей [62, 113, 115, 117, 139, 141, 143, 154].

Помимо ограниченных мембраной фрагментов крупного и среднего размеров, в крови матери на протяжении всей беременности обнаруживаются лишённые плазматической мембраны малые фрагменты плацентарного происхождения (< 60 нм), содержащие внеклеточную ДНК плода, цитокератин и другие молекулы, их уровень также повышается при ПЭ [103, 129, 149].

Отделяющиеся фрагменты СТБ, начиная с многоядерных агрегатов и жизнеспособных клеток трофобласта и заканчивая СТБ-ЭВ, длительное время считались иммунологически инертными, не играющими существенной регуляторной роли [22]. Однако интерес к изучению депортантов СТБ и в особенности СТБ-ЭВ существенно повысился после открытия их иммуномодулирующих свойств, позволивших предположить их участие в формировании иммунологической толерантности при беременности [6, 36]. В настоящее время СТБ-ЭВ рассматриваются в качестве одного из важнейших сигнальных механизмов, обеспечивающих взаимодействие между плодом и матерью и формирование иммунологической толерантности.

Для лучшего понимания роли СТБ-ЭВ при физиологически протекающей беременности и ПЭ следует кратко остановиться на их основных характеристиках, молекулярном составе и способах выделения, чему посвящен следующий раздел.

Общая характеристика экстраклеточных везикул

Продуцируемые клетками мембранные ЭВ в настоящее время рассматриваются в качестве эффективных медиаторов физиологических, а также патологических процессов [44]. Термин ЭВ включает в себя три основных типа везикул: экзосомы, микровезикулы (также называемые эктосомами) и апоптотические тела (рис. 1). Вопросы биогенеза, методов изоляции, моле-

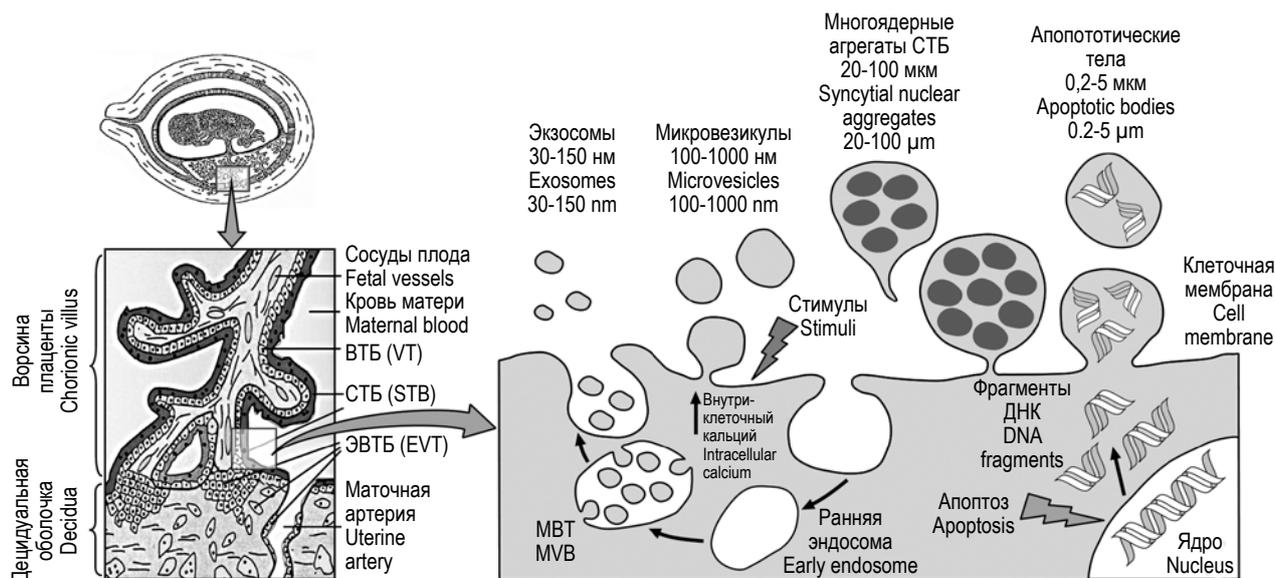


Рисунок 1. Экстраклеточные везикулы и многоядерные агрегаты плацентарного происхождения (модифицировано из [93, 162])

Примечание. ВТБ – ворсинчатый цитотрофобласт; СТБ – синцитиотрофобласт; МВТ – мультивезикулярное тельце; ЭВТБ – вневорсинчатый (экстравиллезный) цитотрофобласт.

Figure 1. Human placental extracellular vesicles and deported multinuclear fragments (modified from [93, 162])

Note. EVT, extravillous cytotrophoblast; MVB, multivesicular body; STB, syncytiotrophoblast; VT, villous cytotrophoblast.

кулярного состава и функций ЭВ глубоко и всесторонне проанализированы в соответствующих обзорах [44, 89], поэтому в данной работе будут только кратко отмечены их основные характеристики.

Самым маленьким типом ЭВ являются экзосомы (30-70 нм – 120-150 нм), которые конститутивно образуются в структурах эндосомального происхождения, называемых мультивезикулярными тельцами, путем отпочковывания вовнутрь их внешней мембраны [44]. Формирование экзосом происходит при участии механизмов эндоцитоза, среди которых наиболее исследован «эндосомальный сортировочный комплекс, необходимый для транспорта» (англ. endosomal sorting complex required for transport, ESCRT), обеспечивающий не только отпочковывание экзосом, но и адресное их наполнение молекулярным грузом. Выброс экзосом во внеклеточную среду осуществляется путем экзоцитоза после слияния мультивезикулярных телец с наружной плазматической мембраной [44]. Микровезикулы (100-200 нм – 1000 нм) отделяются непосредственно от плазматической мембраны в ответ на стимулы, вызывающие повышение уровня внутриклеточного кальция и ремоделирование цитоскелета, такие как клеточная активация, воспаление, гипоксия, окислительный стресс и др. [114, 151]. Образование микровезикул также усиливается на начальных этапах апоптоза, такие микровезикулы составляют отдельную субпопу-

ляцию, не содержат маркеров ядра и отличаются от апоптотических тел (200-300 нм – 3000-5000 нм), которые освобождаются из апоптотических клеток на конечных этапах апоптоза и содержат ядерный материал и органеллы [89, 151].

Исследования, касающиеся роли ЭВ в межклеточных взаимодействиях, фокусируются в основном на изучении микровезикул и экзосом, которые вырабатываются практически всеми интактными и активированными клетками, а также клетками, участвующими в патофизиологических процессах [16, 44, 53, 178]. Как отмечено выше, экзосомы и микровезикулы, помимо способа их образования, различаются и по величине, однако диапазоны размеров этих двух различных классов ЭВ частично перекрываются, и в настоящее время не существует четких методов, позволяющих их разделить исключительно на основе данного параметра [44]. Поверхностно-специфические маркеры ЭВ, которые могли бы использоваться для надежной дифференциации микровезикул и экзосом, пока не найдены. Поэтому в настоящем обзоре мы, говоря об экзосомах и микровезикулах, будем использовать термин ЭВ, как ранее было предложено научным сообществом [67].

В составе ЭВ находятся белки, липиды и различные типы РНК (мРНК, микроРНК, vaultРНК и тРНК), которые обеспечивают контакты ЭВ с клетками-мишенями и передачу им сигнала [44, 89]. Селективный выбор белков, в частности мо-

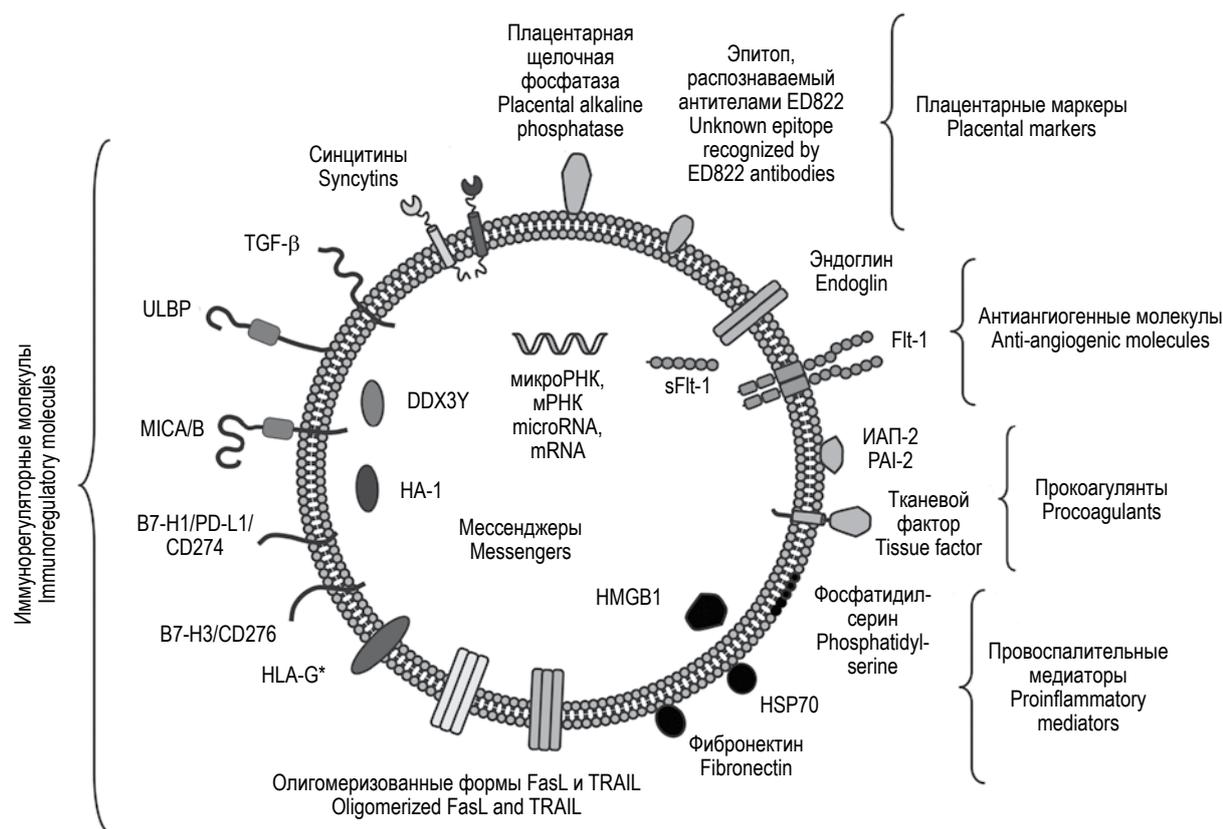


Рисунок 2. Молекулы, участвующие в реализации функций плацентарных экстраклеточных везикул (модифицировано из [114])

Примечание. DDX3Y – содержащий DEAD бокс полипептид 3, Y-сцепленный; B7-H1/PD-L1/CD274 – лиганд белка программируемой смерти 1; B7-H3/CD276 – ко-стимулятор B7-H1; FasL – Fas-лиганд; Flt-1 – fms-подобная тирозинкиназа-1; sFlt-1 – растворимая форма Flt-1; HA-1 (HMHA1) – минорный антиген гистосовместимости человека 1; HLA-G – неклассическая молекула гистосовместимости (* – в зрелой плаценте присутствует только в составе экстраклеточных везикул вневорсинчатого цитотрофобласта); HMGB1 – белок высококомобильной группы бокс-1; HSP70 – белок теплового шока 70 кДа; MIC A/B, родственные антигенам МНС класса I; ИАП-2 – ингибитор активатора плазминогена 2; TRAIL – индуцирующий апоптоз лиганд семейства TNF; ULBP – UL-16-связывающий белок.

Figure 2. Human placenta derived extracellular vesicle, its functional activities and relevant molecular cargos (modified from [114])

Note. DDX3Y, DEAD box polypeptide 3, Y-linked; B7-H1/PD-L1/CD274, programmed death-ligand 1; B7-H3/CD276, co-stimulator of B7-H1; FasL, Fas ligand; Flt-1, fms-like tyrosine kinase-1; sFlt-1, soluble Flt-1; HA-1 (HMHA1), human minor histocompatibility antigen 1; HLA-G, non-classic human leukocyte antigen (HLA) class I molecule (*, associated with extravillous cytotrophoblast extracellular vesicles in term placenta); HMGB1, high mobility group box-1 protein; HSP70, heat shock protein 70 kDa; MIC A/B, MHC class I chain-related proteins A/B; PAI-2, plasminogen activator inhibitor-2; TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand; ULBP, UL16 binding protein.

лекул адгезии и гликопротеинов, а также степень экстернализации фосфатидилсерина определяют круг клеток-мишеней, с которыми будут взаимодействовать данные ЭВ после их выброса [17, 44]. После контакта ЭВ с клеткой-мишенью происходит передача сигнала, которая может осуществляться через поверхностные белковые и липидные лиганд-рецепторные взаимодействия, посредством выброса содержимого ЭВ в экстраклеточное пространство в непосредственной близости от клетки-мишени, путем слияния ЭВ с плазматической мембраной клетки-мишени и выброса ее содержимого в цитозоль и, наконец,

посредством эндоцитоза ЭВ и последующего ее слияния с эндосомой [126].

Беременность является идеальной системой для изучения ЭВ, так как она имеет определенную начальную и конечную точки, кроме того, наличие специфических плацентарных маркеров позволяет отличить СТБ-ЭВ от ЭВ, продуцируемых другими типами клеток. В конце беременности плацента, как источник СТБ-ЭВ, оказывается доступной для исследования. Изучение на протяжении беременности СТБ-ЭВ, отражающих функциональное состояние плаценты, может иметь большое значение для ранней диагностики плацентарных нарушений, наблюдае-

мых при ПЭ и других осложнениях беременности [129, 161, 165].

Для получения и анализа ЭВ плацентарного происхождения используются различные методики. Считается, что наиболее точное представление обо всем спектре отделяющихся от СТБ фрагментов и плацентарных ЭВ (многоядерные агрегаты, апоптотические тела, микровезикулы, экзосомы) дает анализ крови маточной вены, а также *ex vivo* перфузатов плаценты [50, 164]. Поскольку основная часть крупных многоядерных фрагментов СТБ задерживается в легочном капиллярном русле, из периферической крови могут быть выделены только наиболее мелкие агрегаты ядер СТБ, а также плацентарные ЭВ всех размеров [88]. В качестве источников ЭВ плацентарного происхождения также используются смывы механически изолированной ворсинчатой части трофобласта, супернатанты культур плацентарных эксплантатов, супернатанты культур первичных линий клеток трофобласта и линий клеток хориокарциномы Jeg-3 и BeWo [129, 172]. Крупные образования, такие как многоядерные агрегаты СТБ, могут быть легко осаждены при помощи низкоскоростного центрифугирования, для изоляции общей фракции всех СТБ-ЭВ, а также фракций, обогащенных микровезикулами или экзосомами, используется преимущественно дифференциальное центрифугирование на более высоких скоростях [50, 162, 172].

Для отделения субпопуляции СТБ-ЭВ от находящихся в материнской крови ЭВ тромбоцитарного, лейкоцитарного и иного происхождения используют методы иммуноферментного анализа и проточной цитометрии на основе специфических моноклональных антител NDOG2 (распознают плацентарную щелочную фосфатазу) и ED822 (распознают неизвестный антиген на апикальной поверхности СТБ) [50, 51, 61, 90, 104, 127, 144, 174] (рис. 2). Несмотря на то что нижний порог обнаружения ЭВ при помощи проточной цитометрии в настоящее время снизился до 200 нм, этот метод до сих пор не позволяет измерять уровень ЭВ, близких по размерам к экзосомам, в то время как методы иммуноферментного анализа дают представление об уровне всех ЭВ, положительных по маркерам СТБ, независимо от их размеров [51].

В процесс формирования ПЭ, помимо плацентарных факторов, могут вносить свой вклад и материнские факторы риска, обнаруживаемые до и во время беременности [62]. Влияние этих факторов на развитие ПЭ может быть опосредовано изменением количества и состава ЭВ неплацентарного происхождения. Поэтому прежде описания роли ЭВ плацентарного происхождения в патогенезе ПЭ следует уделить внимание

возможному влиянию материнских факторов риска на баланс ЭВ в организме матери до беременности.

Экстраклеточные везикулы у небеременных женщин с факторами риска развития преэклампсии

К факторам риска ПЭ относят ожирение, сахарный диабет, гипертонию, а также аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [52]. В крови небеременных женщин с факторами риска развития ПЭ было отмечено повышение количества ЭВ эндотелиального и тромбоцитарного происхождения по сравнению с женщинами без подобных факторов риска [47, 92, 122, 125, 137, 158, 173, 179]. В отношении же лейкоцитарных ЭВ были получены неоднозначные данные: при различных заболеваниях, относящихся к факторам риска ПЭ, их уровень либо увеличивался [47, 92], либо оставался неизменным [179], а иногда даже снижался [122].

Однако наблюдаемые количественные изменения в крови ЭВ различного происхождения у беременных женщин с ПЭ не всегда были сопоставимы с изменениями, отмеченными у небеременных женщин с факторами риска ПЭ. Так, хотя в некоторых исследованиях при ПЭ отмечалось повышение в крови концентрации эндотелиальных ЭВ по сравнению с физиологически протекающей беременностью [64, 109], в других исследованиях подобного изменения не наблюдалось [104, 174]. При ПЭ наблюдалось повышение количества ЭВ лейкоцитарного происхождения по сравнению с неосложненной беременностью [104, 113, 174], в отношении же тромбоцитарных ЭВ в различных работах было показано как увеличение [108], так и снижение [104] или отсутствие изменений их уровня [109, 174].

Неоднозначность данных о влиянии факторов риска ПЭ на количество ЭВ в крови небеременных женщин можно объяснить различием воздействия патологий, входящих в группу факторов риска ПЭ, на продуцирующие ЭВ клетки, а также различиями в методах выделения и подсчета ЭВ. Отсутствие строгого соответствия воздействия факторов риска ПЭ и самой ПЭ, по-видимому, объясняется теми же причинами, а также гетерогенностью самой патологии ПЭ. Вместе с тем полученные данные показывают, что воздействие до беременности факторов риска ПЭ на такие группы материнских клеток, как эндотелиоциты, лейкоциты и тромбоциты, приводит к изменению концентрации и, возможно, молекулярного состава продуцируемых этими клетками ЭВ, что в свою очередь может создавать условия, благоприятствующие возникновению ПЭ при наступлении беременности [62].

Однако, безусловно, наиболее важная роль в формировании ПЭ отводится ЭВ плацентарного происхождения, в особенности СТБ-ЭВ.

Экстраклеточные везикулы плацентарного происхождения

Материнский синдром ПЭ характеризуется избыточной воспалительной реакцией, связанной с эндотелиальной дисфункцией, которая вызывается высвобождением множественных факторов из плаценты в материнский кровоток. Несмотря на то, что некоторые из этих факторов высвобождаются в виде растворимых молекул, теперь становится очевидным, что многие из них связаны с микровезикулами и экзосомами СТБ. Показано, что выделенные из перфузатов плацент СТБ-ЭВ оказывают провоспалительный, противэндотелиальный и прокоагуляторный эффекты, в совокупности сопровождающие развитие ПЭ [61, 114, 129] (рис. 2).

Провоспалительные эффекты СТБ-ЭВ связывают с наличием на их поверхности и/или во внутреннем содержимом молекулярных структур, ассоциированных с опасностью (англ. danger associated molecular patterns – DAMP), в частности белка теплового шока 70 (HSP-70) и белка HMGB1 (англ. high mobility group box-1) [163]. Прокоагуляционная активность СТБ-ЭВ предположительно опосредуется присутствующим на их поверхности тканевым фактором [59], а противэндотелиальное действие – антиангиогенными молекулами, в числе которых рецептор фактора роста эндотелия сосудов Flt-1, его растворимая форма sFlt-1, а также компонент комплекса TGF- β -рецептора эндоглин [68, 166]. Иммунорегуляторные свойства СТБ-ЭВ, выражающиеся в супрессии NK- и T-клеток, возможно, связаны с экспрессией на их поверхности проапоптотических молекул FasL и TRAIL [157], а также лигандов NKG2D рецепторов MIC A/B [75].

Общее количество всех СТБ-ЭВ в крови повышается с увеличением срока беременности [61, 66], а также в родах [127] и возвращается к уровням, характерным для небеременных, приблизительно через 48 ч после родов. Продуктируемые трофобластом экзосомы обнаруживаются в крови уже с 7-й недели беременности, и их уровень, так же как и совокупное содержание всего спектра СТБ-ЭВ, возрастает в материнском кровотоке с течением беременности [144].

Физиологический процесс отделения микровезикул от СТБ значительно усиливается при патологическом течении беременности, в частности при ПЭ и эклампсии. В ряде исследований показано повышение количества СТБ-ЭВ в материнской крови при ПЭ по сравнению с несложившейся беременностью [61, 90, 123, 129], которое сочетается с усилением их провоспалительного,

антиангиогенного и прокоагулянтного действия и, как правило, коррелирует с тяжестью материнского синдрома ПЭ [41, 66], вызывающего эндотелиальную дисфункцию и обширное разрушение СТБ [114]. Вместе с тем повышение количества СТБ-ЭВ не обнаружено у нормотензивных женщин в случае задержки роста плода, а также при других осложнениях беременности, обычно ассоциируемых с плацентарной дисфункцией [66, 90]. Значительное увеличение количества СТБ-ЭВ в кровотоке женщин с ПЭ во время родов может играть определенную роль в ухудшении состояния матери в послеродовом периоде [127].

Данные о повышении количества СТБ-ЭВ в плазме при ПЭ, полученные при помощи иммуноферментных методов, не всегда подтверждаются методами проточной цитометрии. Так, в ряде исследований не обнаружено различий в количестве СТБ-ЭВ между ПЭ и физиологической беременностью [51, 61, 104, 109, 123]. Полагают, что это связано с увеличением при ПЭ количества СТБ-ЭВ, находящихся ниже порога обнаружения проточной цитометрии [164]. Кроме того, следует учитывать упомянутое выше различие воздействия на трофобласт ПЭ разной степени тяжести, вследствие чего в случае ПЭ средней тяжести повышения уровня СТБ-ЭВ в крови может не наблюдаться [51, 148].

Среди механизмов, ведущих к стимуляции продукции ЭВ при ПЭ, можно выделить повышение уровня апоптоза СТБ [96, 106], а также стимулирующее влияние вызванной ишемией кислородно-глюкозной депривации на высвобождение ЭВ клетками трофобласта [73, 140].

Подобно другим изученным ЭВ, СТБ-ЭВ служат переносчиками широкого спектра молекул, среди которых важнейшее функциональное значение придается белкам, липидам и микроРНК [119, 162, 165]. При ПЭ отмечается изменение размеров и молекулярного состава СТБ-ЭВ, что может влиять на их биологические функции [165, 166].

В настоящее время опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных сравнению состава СТБ-ЭВ при ПЭ [23, 24, 87, 98, 129, 145, 163]. В СТБ-ЭВ, выделенных из перфузатов плацент женщин с физиологически протекающей беременностью и ПЭ, 538 белков экспрессировались только при ПЭ, 604 белка – только при физиологической беременности, а 1421 белок оказались общими для обоих видов СТБ-ЭВ [163]. Предварительный анализ показал присутствие в СТБ-ЭВ аларминов и провоспалительных молекул (HSP70, HMGB1, галектин 3, синцитин 1), иммунорегуляторных молекул (B7-H1, CD26, CD200, CD47, галектин 1), белков комплемента

и регуляторных молекул комплемента (C1q, C3, CD55, CD59, витронектин), а также антиангиогенных (CD49e, CD51, CD26, Flt-1, эндоглин) и прокоагулянтных молекул (тканевой фактор и фосфатидилсерин). Установлено, что белки, содержание которых при ПЭ увеличено в крови, также повышено экспрессированы или являются уникальными для СТБ-ЭВ при этом заболевании. К подобным белкам относятся: фетуин А, интер- α -глобулиновый ингибитор Н4, сывороточный амилоидный компонент Р, аполипопротеин Н (или B2GP1) и аполипопротеин АII. Анализ при помощи методов биоинформатики показал, что белки, уникальные для СТБ-ЭВ при ПЭ, ассоциированы с различными патологическими процессами, включая воспалительные, иммунные, сердечно-сосудистые заболевания, болезни репродуктивной системы, а также повреждение различных органов [163].

Исследование протеомного состава СТБ-ЭВ, выделенных из эксплантатов плаценты, показало изменение под влиянием ПЭ уровня экспрессии 25 белков, среди которых: интегрины, аннексины, гистоны, белки теплового шока, белки цитоскелета, а также различные ферменты [23]. При этом уровень экспрессии гистонов, интегринов, а также гликопротеина CD59 при ПЭ снижался, а уровень экспрессии остальных белков повышался. При помощи анализа метаболических путей было установлено, что дифференцированно экспрессированные при ПЭ белки вовлечены в реализацию механизмов иммунного ответа, коагуляции, окислительного стресса, апоптоза, а также метаболизма липидов [23].

При исследовании протеомного состава СТБ-ЭВ из эксплантатов плацент женщин с ранней тяжелой формой ПЭ была количественно оценена экспрессия 3292 белков, 194 из которых оказались дифференцированно экспрессированными при ПЭ по сравнению с физиологически протекающей беременностью (экспрессия 122 была усилена, 72 – подавлена при ПЭ) [98]. Среди белков, отличающихся повышенной экспрессией, по крайней мере два были связаны с воспалением, один белок – с коагуляцией, три белка – с ангиогенезом и васкуляризацией и еще одиннадцать белков – с иммунорегуляцией. Наиболее выраженным оказалось повышение уровня мембранного белка сиглек-6, который экспрессируется только в клетках плаценты человека [28] и способен ингибировать инвазию трофобласта [98].

Экспрессируемые апоптотическими клетками и распознаваемые фагоцитами сигналы, образно называемые «съешь меня» (англ. “eat me” signals), могут играть определенную роль во взаимодействиях между ЭВ и клетками и изменяться при

ПЭ [27]. Среди таких сигналов можно выделить экстернализацию и кластеризацию во внешнем монослое цитоплазматической мембраны фосфатидилсерина и фосфатидилсерин-связывающих молекул, таких как аннексин А1 и лактадгерин (MFG-E8), а также модифицированное гликозилирование, в частности пониженное сиализирование гликанов в гликокаликсе [27, 57, 111].

Изучение липидного спектра СТБ-ЭВ позволило выявить в их составе около 200 различных липидов. Воздействие ПЭ приводило к увеличению содержания фосфатидилсерина и снижению уровней фосфатидилглицерина, фосфатидиловой кислоты и ганглиозида GM3, вовлеченных в процессы воспаления, иммунного ответа, окислительного стресса, апоптоза и коагуляции [24].

Характер гликозилирования белков влияет на многочисленные биологические процессы, такие как фолдинг белков, механизмы клеточной адгезии и молекулярного транспорта, реакции клеток иммунной системы [10, 107]. Поскольку вероятность включения некоторых белков в состав ЭВ зависит от степени их гликозилирования, оно может служить одним из механизмов отбора белков в ЭВ [26, 100]. Поверхностные гликаны играют важную роль в межклеточных взаимодействиях и, вероятно, во взаимодействиях ЭВ с клетками [164]. Характерные изменения профилей поверхностного гликозилирования клеток отмечены при различных заболеваниях: сахарном диабете, атеросклерозе, нейродегенеративных и иммунных расстройствах, а также раке, где изучение ассоциированных с конкретным видом опухоли гликанов привело к разработке многочисленных диагностических и прогностических маркеров [12]. При ПЭ также были отмечены количественные и качественные изменения состава гликанов в гликокаликсе СТБ и клеток эндотелия капилляров терминальных ворсин [159]. Следует предполагать, что изменения состава поверхностных гликанов СТБ должны приводить к изменениям спектров гликозилирования СТБ-ЭВ, что в свою очередь будет влиять на связывание СТБ-ЭВ с клетками-мишенями, их клиренс и иммунную активность. Предварительные исследования поверхностного гликозилирования СТБ-ЭВ при ПЭ показали увеличение на их поверхности сахаров, содержащих прикрепленную к терминальной галактозе сиаловую кислоту, а также остатки галактозы или N-ацетилгалактозамина [164]. Патологические изменения поверхностных гликанов в СТБ-ЭВ при ПЭ могут оказывать влияние на их связывание с клетками-мишенями, клиренс и иммунную активность. Определение поверхностного гликозилирования СТБ-ЭВ может рассматриваться в качестве одного из перспективных маркеров оценки плацентарного стресса.

Продуцируемые клетками трофобласта экзосомы и микровезикулы содержат также молекулы микроРНК, способные модулировать экспрессию различных генов в клетках-мишенях [124]. Роль микроРНК в патогенезе ПЭ активно изучается в настоящее время, предполагается, что изменение их спектра и уровня может приводить к нарушениям плацентации [37, 58] и развитию эндотелиальной дисфункции при данной патологии [54]. Сравнения состава микроРНК в СТБ-ЭВ при физиологической беременности и ПЭ пока не было проведено, однако в недавней работе было показано, что спектр микроРНК в экзосомах материнской периферической крови (включающих значительное количество плацентарных экзосом) изменяется при ПЭ, причем эти изменения касаются микроРНК, мишенями которых являются гены, участвующие в процессах миграции клеток, развития плаценты и ангиогенеза [139].

Предполагается, что одним из факторов, под влиянием которых изменяется молекулярный состав ЭВ трофобласта при ПЭ, является состояние гипоксии. Было показано изменение под воздействием гипоксии протеомного состава экзосом, высвобождаемых клетками цитотрофобласта и мезенхимальными стволовыми клетками плаценты [140, 142].

Таким образом, СТБ-ЭВ являются гетерогенной популяцией микровезикул, которая переносит в материнский кровоток широкий спектр плацентарных липидов, белков, микроРНК. Определение молекулярного состава СТБ-ЭВ может привести к открытию новых биомаркеров ПЭ, что в свою очередь позволит выработать новые подходы к лечению данного заболевания.

Возможная роль плацентарных ЭВ в патогенезе ПЭ, включающих избыточный системный воспалительный ответ, гиперкоагуляцию и сосудистую дисфункцию, как предполагают, обусловлена их взаимодействием с клетками-мишенями, в первую очередь с клетками иммунной системы, тромбоцитами, а также клетками эндотелия сосудов. Поэтому в следующих разделах будут рассмотрены имеющиеся в литературе сведения о воздействии ЭВ трофобласта на эти группы материнских клеток.

Взаимодействие плацентарных экстраклеточных везикул с клетками иммунной системы при физиологически протекающей беременности и преэклампсии

Плацентарные ЭВ влияют на функции материнских клеток, в том числе клеток иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, НК-клеток и Т-лимфоцитов) (табл. 1), а также тромбоцитов и эндотелиальных клеток [43, 112, 154, 156, 167, 172].

Продолжает возрастать количество исследований, свидетельствующих о роли СТБ-ЭВ и многоядерных агрегатов СТБ в комплексной модуляции функций материнских иммунных клеток. Результаты, полученные в экспериментах *in vitro*, позволяют предположить, что фрагменты СТБ участвуют в формировании иммунологической толерантности материнской иммунной системы к организму плода, в активации врожденного иммунитета матери, наблюдаемой при физиологической беременности, а также в формировании избыточного системного воспалительного ответа, сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции при ПЭ.

Нейтрофилия является одним из первых клинических изменений на ранних сроках беременности. Во втором триместре с ней связана инфльтрация децидуальной оболочки уникальным подтипом нейтрофилов N2, обладающих иммуносупрессивными и ангиогенными функциями [14]. Их значение доказывается опытами, проведенными на мышах линии ВРН/5, у которых, наряду с умеренной гипертензией, наблюдаются такие патологии беременности, как артериопатия материнской децидуальной оболочки, нарушение плацентации и задержка роста плода. Эти проблемы опосредуются классическими нейтрофилами N1, которые привлекаются посредством активации комплемента к областям aberrантного децидуального воспаления [60]. Циркулирующие нейтрофилы человека активируются в третьем триместре беременности и при физиологически протекающей беременности, но при ПЭ происходит более выраженная их активация [138]. Выделенные из плацент женщин, страдающих ПЭ, СТБ-ЭВ вызывают усиление продукции нейтрофилами супероксидного радикала [13] и могут способствовать увеличению нейтрофильных внеклеточных ловушек в межворсинчатом пространстве плаценты при ПЭ [70]. Эти исследования подтверждают роль нейтрофилов, активированных СТБ-ЭВ, в развитии плацентарной патологии и избыточного системного воспалительного ответа при ПЭ. Взаимодействия СТБ-ЭВ с другими гранулоцитами до сих пор не исследованы.

Макрофаги удаляют остатки разрушенных клеток плаценты, клеточный дебрис в пределах трансплацентарного барьера [4]. Существуют убедительные доказательства взаимодействия между СТБ-ЭВ/многоядерными агрегатами СТБ и моноцитами/макрофагами при физиологической беременности и ПЭ. Моноциты периферической крови быстро связывают и поглощают СТБ-ЭВ как *in vitro*, так и *in vivo* [61, 156]. При инкубации моноцитов линии U937 или макрофагов, выделенных из периферической крови, с многоядерными агрегатами СТБ наблюда-

лись противовоспалительные изменения, такие как увеличение секреции противовоспалительных цитокинов, в частности IL-10, повышение экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы, снижение секреции провоспалительных цитокинов и поверхностной экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II [6, 7]. Предполагается, что этот эффект обусловлен апоптотической природой многоядерных агрегатов СТБ, захват и фагоцитоз которых альвеолярными макрофагами и циркулирующими моноцитами может обуславливать толерантность клеток материнской иммунной системы к аллоантигенам плода [36]. Снижение врожденного иммунного ответа может также происходить через воздействие противовоспалительной молекулы CD200, ассоциированной с СТБ-ЭВ и многоядерными агрегатами СТБ [145].

Подавление адаптивной активности иммунных клеток матери является одним из механизмов, благодаря которым в плаценте не происходит иммунного отторжения. Тем не менее для физиологически протекающей беременности характерно состояние контролируемого системного воспалительного ответа, возникающего вследствие активации врожденных иммунных реакций матери, возможно, как физиологическая компенсация подавления иммунных ответов, опосредуемых Т- и НК-клетками [138]. Исследования показали, что СТБ-ЭВ, а также экзосомы вневорсинчатого цитотрофобласта стимулируют выброс провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови и моноцитами [20, 21, 61, 112, 156]. Это позволяет предположить, что СТБ-ЭВ могут стимулировать системный воспалительный ответ матери при беременности. Кроме того, обработка мононуклеарных клеток периферической крови препаратами СТБ-ЭВ, выделенных из эксплантатов плацент женщин, страдающих ПЭ, вызвала значительное повышение выброса провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая IL-1 β , по сравнению с воздействием СТБ-ЭВ, выделенных из плацент женщин с физиологически протекающей беременностью [78]. Это позволяет предположить, что при ПЭ наблюдаются как качественные, так и количественные изменения молекулярного состава СТБ-ЭВ.

В-клетки, в значительной степени менее изученные в репродуктивной иммунологии, способны не только участвовать в гуморальном иммунном ответе путем выработки антител [19], но и осуществлять модуляцию иммунных ответов дендритных клеток, НК- и Т-клеток путем секреции различных цитокинов [25, 120]. В-клетки быстро связывают и поглощают СТБ-ЭВ, что предполагает возможность их взаимодействия

в условиях *in vivo*, однако функциональные последствия подобных контактов пока не известны [156].

Продуцируемые СТБ ЭВ снижают пролиферацию лимфоцитов периферической крови [169], при этом особенно выраженный ингибирующий эффект обнаружен в отношении Т-лимфоцитов [55]. Показано, что воздействие СТБ-ЭВ на Т-клетки ингибирует их активацию, пролиферацию и выброс цитокинов (следует отметить, что данный эффект зависел от способа выделения СТБ-ЭВ) [70], а также снижает экспрессию ζ -цепи (CD3 zeta) функционального комплекса Т-клеточного рецептора и Янус-киназы 3 (Jak3), усиливая апоптоз Т-клеток [136].

В настоящее время выявлен ряд синтезируемых трофобластом соединений, которые, выделяясь в свободном виде или в составе микровезикул, снижают цитотоксическую активность НК- и Т-клеток, а также оказывают иммуносупрессивное воздействие на материнские лимфоциты. Так, в составе СТБ-ЭВ обнаружены синтезируемые СТБ неклассические молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса MIC A/B и родственные им белки семейства ULBP (белок, связывающий антиген UL-16 цитомегаловируса) [75], являющиеся лигандами и ингибиторами рецептора NKG2D – основного активирующего иммунного рецептора, экспрессируемого большинством цитотоксических лимфоцитов человека: НК-клетками, CD8 $^+$ $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -субпопуляциями Т-клеток [114, 116]. Изолированные плацентарные экзосомы, содержащие лиганды рецептора NKG2D, снижают экспрессию этого рецептора на поверхности НК- и Т-клеток и, как следствие, их цитотоксическую активность [75].

В качестве другого класса модуляторов иммунологической активности лимфоцитов рассматриваются белки синцитин 1 и 2 (продукты эндогенного ретровируса человека), также экспрессируемые тканями трофобласта и жизненно необходимые для нормального развития плаценты [93, 105]. Синцитины были обнаружены в составе микровезикул, выделенных из культуральных сред эксплантатов плаценты, первичной культуры клеток ворсинчатого цитотрофобласта, культуры клеток линии BeWo, а также из периферической крови беременных женщин [77, 170, 175]. Содержащие синцитин 1 микровезикулы оказывали иммуносупрессорный эффект, сходный с воздействием рекомбинантного синцитина 1, снижая секрецию ряда цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN γ , CXCL10 и др.) активированными лимфоцитами периферической крови [77, 170]. Предполагают, что находящиеся на поверхности экзосом синцитины

ТАБЛИЦА 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ С КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

TABLE 1. PLACENTAL EXTRACELLULAR VESICLES AND IMMUNE CELL INTERACTIONS

| Тип везикул Vesicle type | Источник везикул Source of vesicles | Характеризация везикул Characterisation | Клетки иммунной системы Immune cells |
|---|--|--|---|
| Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [13] | Зрелая* плацента (механическое разрушение) Term* placenta (mechanical dissection) | – | Нейтрофилы здоровых мужчин Neutrophils from healthy male donors |
| Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [69] | Эксплантаты зрелой* плаценты (культивирование 72 ч) 72-h culture of term* placenta explants | – | Нейтрофилы здоровых доноров Neutrophils from healthy donors |
| Апоптотические многоядерные агрегаты СТБ и одноядерные клетки трофобласта Apoptotic SNA and mononuclear trophoblasts [7] | Эксплантаты плаценты 12 н.б. (культивирование 72 ч) 72-h culture of 12-week placenta explants | ИГХ IHC | Моноцитоподобные клетки линии U937 U937 monocytic leukemia cell line |
| Апоптотические многоядерные агрегаты СТБ и одноядерные клетки трофобласта Apoptotic SNA and mononuclear trophoblasts [6] | Эксплантаты зрелой плаценты (культивирование 72 ч) 72-h culture of term placenta explants | ИГХ IHC | Макрофаги моноцитарного происхождения небеременных женщин Monocyte-derived macrophages from non-pregnant donors |
| Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [112] | Зрелая плацента (механическое разрушение; перфузия ex vivo; культивирование эксплантатов 72 ч при 3% и 20% O₂) Term placenta (mechanical dissection, ex vivo placental perfusion, 72-h culture of explants at 3% and 20% O ₂) | Наличие ПЩФ Presence of PLAP | Моноциты мужчин Male monocytes |

Таблица 1
Table 1

| <p>Эффект ЭВ на клетки иммунной системы Effect of EV on immune cells</p> | <p>Влияние преэклампсии Effect of preeclampsia</p> | <p>Соединения, ответственные за наблюдаемые эффекты Compounds, responsible for the observed effects</p> |
|---|---|--|
| <p>Образование супероксидных радикалов активированными нейтрофилами Stimulated neutrophils to produce superoxide</p> | <p>↑ образования супероксидных радикалов активированными нейтрофилами Increased production of superoxide radicals by activated neutrophils</p> | <p>–</p> |
| <p>Образование НВЛ активированными нейтрофилами Activated neutrophils to form NETs</p> | <p>↑ образования НВЛ в межворсинчатом пространстве плаценты Increased formation of NETs in the intervillous space of the placenta</p> | <p>–</p> |
| <p>Фагоцитоз апоптотического дебриса; ↓ секреции IL-1β; ↑ секреции IL-10; ↑ экспрессии ИДО Decreased IL-1β release and increased IL-10 secretion and IDO expression following phagocytosis of apoptotic explant debris</p> | <p>–</p> | <p>–</p> |
| <p>↑ секреции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1ra); ↓ секреции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-12p70, IL-8); ↓ экспрессии маркеров активации (MHC class II, CD80, CD86, CD40 и др.); ↑ экспрессии PD-L1; ↑ экспрессии ИДО Increased anti-inflammatory cytokine (IL-10, IL-1ra) release and decreased pro-inflammatory cytokine (IL-1β, IL-12p70, IL-8) release. Reduced surface markers of activation (MHC class II, CD80, CD86, CD40 etc.) and increased PD-L1 and IDO expression</p> | <p>–</p> | <p>–</p> |
| <p>Перфузаты, эксплантаты при 20% O₂: ↑ секреции провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1β, IL-6); ↑ экспрессии CD54 Stimulated pro-inflammatory cytokine (IL-8, IL-1β, IL-6) secretion and CD54 expression following activation of monocytes by EV from perfusates and explants cultured at 20% O₂</p> | <p>–</p> | <p>–</p> |

| <p>Тип везикул Vesicle type</p> | <p>Источник везикул Source of vesicles</p> | <p>Характеризация везикул Characterisation</p> | <p>Клетки иммунной системы Immune cells</p> |
|--|--|---|--|
| <p>Экзосомы (?) ЭВТБ EVT exosomes (?) [20]</p> | <p>Клетки линии Swan71 (ЭВТБ первого триместра беременности) Swan71 cell line (first trimester EVT)</p> | <p>–</p> | <p>Моноцитоподобные клетки линии THP-1; макрофаги моноцитарного происхождения небеременных женщин THP-1 monocytic leukemia cell line; monocyte-derived macrophages from non-pregnant donors</p> |
| <p>Экзосомы (?) ЭВТБ EVT exosomes (?) [21]</p> | <p>Клетки линии Swan71 (ЭВТБ первого триместра беременности) Swan71 cell line (first trimester EVT)</p> | <p>–</p> | <p>Макрофаги моноцитарного происхождения небеременных женщин Monocyte-derived macrophages from non-pregnant donors</p> |
| <p>Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [70]</p> | <p>Зрелая плацента (эксплантаты – культивирование 72 ч, механическое разрушение, перфузия ex vivo) Term placenta (72-h culture of explants, mechanical dissection, ex vivo perfusion)</p> | <p>–</p> | <p>ФМА/иономицин-стимулированные Т-лимфоциты здоровых доноров PMA/ionomycin-stimulated T lymphocytes from healthy donors</p> |
| <p>Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [61]</p> | <p>Зрелая плацента (перфузия ex vivo) Term placenta (ex vivo perfusion)</p> | <p>–</p> | <p>МПК небеременных женщин; субпопуляции моноцитов и лимфоцитов PBMC from non-pregnant donors; subpopulations of monocytes and lymphocytes</p> |

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

| <p>Эффект ЭВ на клетки иммунной системы Effect of EV on immune cells</p> | <p>Влияние преэклампсии Effect of preeclampsia</p> | <p>Соединения, ответственные за наблюдаемые эффекты Compounds, responsible for the observed effects</p> |
|--|---|--|
| <p>Поглощение экзосом клетками линии ТНР-1; ↑ секреции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNFα и др.); ↑ миграции клеток линии ТНР-1 и первичной культуры макрофагов Internalized by THP-1 cells and induced pro- inflammatory cytokine (IL-1β, IL-6, TNFα etc.) release and migration of THP-1 cells and primary macrophages</p> | <p>–</p> | <p>–</p> |
| <p>Поглощение экзосом; ↑ секреции IL-1β (достаточен поверхност- ный контакт с экзосомами) Internalized by macrophages and induced IL-1β release, surface contact with exosome being sufficient</p> | <p>–</p> | <p>Фибронектин Fibronectin</p> |
| <p>СТБ-ЭВ, независимо от способа выделения: отсутствие эффекта на активацию и апоп- тоз; э-СТБ-ЭВ и м-СТБ-ЭВ: ↓ пролиферации; ↓ синтеза и секреции IL-2 и IFNγ п-СТБ-ЭВ: ↑ пролиферации; ↑ синтеза и секреции IFNγ EV showed no effect on activation and apoptosis regardless of the isolation technique. Explant and mechanically derived EV inhibited proliferation, IL-2 and IFNγ synthesis and secretion by T cells. Perfusion-derived EV increased T cell proliferation and IFNγ synthesis and secretion</p> | <p>–</p> | <p>–</p> |
| <p>МПК: ↑ секреции провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-12p70, IL-18); моноциты: связывание везикул СТБ; ↑ экспрессии TNFα, IL-12p70; CD56⁺ и CD56⁻ лимфоциты: слабое ↑ экспрессии IFNγ PBMC increased pro-inflammatory cytokine (TNFα, IL-12p70, IL-18) release. Monocytes bound STB vesicles and increased TNFα and IL-12p70 expression. CD56⁺ and CD56⁻ lymphocytes slightly increased IFNγ expression</p> | <p>Отсутствие влияния на количество связан- ных с моноцитами вези- кул СТБ No effect on the number of STB vesicles associated with monocytes</p> | <p>–</p> |

| <p>Тип везикул Vesicle type</p> | <p>Источник везикул Source of vesicles</p> | <p>Характеризация везикул Characterisation</p> | <p>Клетки иммунной системы Immune cells</p> |
|---|---|---|---|
| <p>Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [156]</p> | <p>Зрелая плацента (перфузия ex vivo) Term placenta (ex vivo perfusion)</p> | <p>–</p> | <p>МПК беременных (35-39 н.б.) и небеременных женщин; субпопуляции моноцитов и В-лимфоцитов PBMC from pregnant (35-39 weeks) donors and non-pregnant donors; subpopulations of monocytes and B lymphocytes</p> |
| <p>Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) ВТБ VT exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [77]</p> | <p>Клетки хориокарциномы линии BeWo BeWo choriocarcinoma cell line</p> | <p>–</p> | <p>МПК небеременных здоровых женщин PBMC from non-pregnant healthy donors</p> |
| <p>Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [78]</p> | <p>Эксплантаты плаценты 8-12 н.б. и зрелой плаценты Explants of 8-12-week and term placenta</p> | <p>ЭМ EM</p> | <p>МПК небеременных здоровых женщин PBMC from non-pregnant healthy donors</p> |
| <p>Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) СТБ STB exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [169]</p> | <p>Зрелая плацента (механическое и ультразвуковое разрушение) Term placenta (mechanical and sonication disruption)</p> | <p>–</p> | <p>ФГА-стимулированные лимфоциты здоровых доноров PHA-stimulated lymphocytes from healthy donors</p> |

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

| <p>Эффект ЭВ на клетки иммунной системы Effect of EV on immune cells</p> | <p>Влияние преэклампсии Effect of preeclampsia</p> | <p>Соединения, ответственные за наблюдаемые эффекты Compounds, responsible for the observed effects</p> |
|--|---|--|
| <p>МПК: ↑ секреции провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8); моноциты и В-лимфоциты: связывание ПЩФ-позитивных везикул PBMC increased pro-inflammatory cytokine (TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8) release. Monocytes and B lymphocytes bound PLAP⁺ vesicles</p> | <p>–</p> | <p>–</p> |
| <p>↑ секреции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα и др.) ↓ ЛПС-индуцированной секреции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNFα и др.) Increased pro-inflammatory cytokine (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα etc.) release and decreased LPS induced pro-inflammatory cytokine (IL-1β, IL-6, TNFα etc.) release</p> | <p>–</p> | <p>Синцитин 1 Syncytin 1</p> |
| <p>ЭВ плаценты 8-12 н.б. ↑ секреции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, TNFα и др.); ↓ ЛПС-индуцированной секреции IL-1β; ЭВ зрелой плаценты: отсутствие эффекта на секрецию IL-1β; ↑ секреции IL-8, TNFα; ↓ ЛПС-индуцированной секреции IL-1β 8-12-week placenta explants: EV increased pro-inflammatory cytokine (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, TNFα etc.) release and decreased LPS induced IL-1β release; term placenta explants: EV showed no effect on IL-1β release, but increased IL-8 and TNFα release and decreased LPS induced IL-1β release</p> | <p>↑ секреции IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, TNFα и др. ци- токинов; ↑ ЛПС-индуцированной секреции IL-1β, IL-6, TNFα и др. цитокинов Increased IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, and TNFα release; increased LPS induced IL-1β, IL-6, and TNFα release</p> | <p>–</p> |
| <p>↓ пролиферации; ↓ секреции IL-2; ↓ экспрессии IL-2R P55 Inhibited proliferation, IL-2 release and IL-2R P55 expression</p> | <p>–</p> | <p>–</p> |

| Тип везикул Vesicle type | Источник везикул Source of vesicles | Характеризация везикул Characterisation | Клетки иммунной системы Immune cells |
|--|--|--|---|
| <p>Экзосомы, микровезикулы, апоптотические тела (?) цитотрофобласта Cytotrophoblast exosomes, microvesicles, apoptotic bodies (?) [5]</p> | <p>Первичная культура клеток трофобласта (8+ н.б.); линии клеток цитотрофобласта А3 и HTR8 Trophoblast primary cells (8+ weeks of gestation); cytotrophoblast A3 and HTR8 cells</p> | <p>–</p> | <p>Т-клетки линии Jurkat Jurkat cell line</p> |
| <p>Экзосомы СТБ STB exosomes [136]</p> | <p>Плазма крови 28-30 н.б. Plasma (28-30 weeks of gestation)</p> | <p>ЭМ, Вестерн блоттинг (ПЩФ) EM, western blot (PLAP)</p> | <p>МПК небеременных женщин; Т-клетки линии Jurkat PBMC from non-pregnant healthy donors; Jurkat cell line</p> |
| <p>Экзосомы СТБ STB exosomes [75]</p> | <p>Эксплантаты плаценты 8-16 н.б. (культивирование 24 ч) 24-h culture of 8-16-week placenta explants</p> | <p>ИЭМ (CD63, ПЩФ) IEM (CD63, PLAP)</p> | <p>МПК небеременных женщин; субпопуляции лимфоцитов PBMC from non-pregnant healthy donors; subpopulations of lymphocytes</p> |
| <p>Экзосомы СТБ STB exosomes [157]</p> | <p>Эксплантаты плаценты 8-14 н.б. (культивирование 24 ч) 24-h culture of 8-14-week placenta explants</p> | <p>ИЭМ (CD63, ПЩФ) IEM (CD63, PLAP)</p> | <p>МПК небеременных женщин; активированные Т-клетки линии Jurkat PBMC from non-pregnant healthy donors; activated Jurkat cells</p> |

Примечание. * – зрелость плаценты указана для контрольных образцов, в случае преэклампсии срок беременности мог быть снижен; ↑ – повышение; ↓ – снижение; н.б. – неделя беременности; СТБ – синцитиотрофобласт; ВТБ – ворсинчатый цитотрофобласт; ЭВТБ – вневорсинчатый (экстравиллезный) цитотрофобласт; ЭВ – экстраклеточные везикулы; э-СТБ-ЭВ, м-СТБ-ЭВ, п-СТБ-ЭВ – экстраклеточные везикулы синцитиотрофобласта, полученные в результате культивирования эксплантатов плаценты, ее механического разрушения и перфузии *ex vivo* соответственно; МПК – мононуклеары периферической крови; НВЛ – нейтрофильная внеклеточная ловушка; ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза; ИДО – индоламин-

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

| Эффект ЭВ на клетки иммунной системы Effect of EV on immune cells | Влияние преэклампсии Effect of preeclampsia | Соединения, ответственные за наблюдаемые эффекты Compounds, responsible for the observed effects |
|---|---|--|
| <p>Индукция апоптоза Induced apoptosis</p> | - | FasL |
| <p>Т-клетки линии Jurkat: ↑ экспрессии SOCS-2; ↓ экспрессии CD3 zeta и JAK3; субпопуляции CD8⁺ и CD4⁺Т-лимфоцитов: ↓ экспрессии CD3 zeta Increased SOCS-2 and decreased CD3 zeta and JAK3 expression in Jurkat cells and decreased CD3-zeta expression in CD8⁺ and CD4⁺ T lymphocytes</p> | - | FasL, PD-L1/B7-H1 (?) |
| <p>МПК: ↓ поверхностной экспрессии NKG2D; ↓ цитотоксической активности; субпопуляции NK/CD56⁺, CD8⁺ и γδ Т-клеток: ↓ поверхностной экспрессии NKG2D (без нарушения синтеза перфорина) Down regulated NKG2D receptor expression and decreased cytotoxic activity in PBMC and down regulated NKG2D receptor expression (without affecting the perforin-mediated lytic pathway) in subpopulations of NK/CD56⁺, CD8⁺ и γδ T lymphocytes</p> | - | MIC A/B, ULBP1-5 |
| <p>Индукция апоптоза Induced apoptosis</p> | - | Мембранно-связанные формы FasL и TRAIL Membrane FasL and TRAIL |

2,3-диоксигеназа; ИГХ – иммуногистохимия; ЛПС – липополисахарид; ФГА – фитогемагглютинин; ФМА – 4-форбол-12-миристан-13-ацетат; ЭМ – электронная микроскопия; ИЭМ – иммуноэлектронная микроскопия.

Note. *, term placenta for control samples; in the case of pre-eclampsia, gestational age could be lowered; STB, syncytiotrophoblast; VT, villous cytotrophoblast; EVT, extravillous cytotrophoblast; EV, extracellular vesicle; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; NET, neutrophil extracellular trap; PLAP, placental alkaline phosphatase; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; IHC, immunohistochemistry; LPS, lipopolysaccharide; PHA, phytohemagglutinin; PMA, 4-phorbol-12-myristate-13-acetate; EM, electron microscopy; IEM, immunoelectron microscopy.

непосредственно участвуют в механизмах, обеспечивающих контакт и поглощение экзосом клетками-мишенями [105, 175]. При ПЭ наблюдалось снижение по сравнению с физиологической беременностью экспрессии синцитина в СТБ [95], а также в экзосомах, выделенных из периферической крови [175].

В составе экзосом СТБ обнаружен также цитокин TGF- β [114], снижающий экспрессию NKG2D рецепторов на поверхности НК-клеток и их цитотоксическую активность [94].

Состояние иммунной привилегии плода поддерживается плацентой, в частности благодаря экспрессии клетками трофобласта проапоптотических молекул, таких как FasL (Fas-лиганд), TRAIL (индуцирующий апоптоз лиганд семейства TNF), B7-H1 (PD-L1, CD274) (лиганд белка программируемой смерти-1) и его костимулятор B7-H3 (CD276) [114]. Было показано, что у человека FasL синтезируется трофобластом начиная с первого триместра беременности, при этом FasL не обнаруживается на поверхности клеток, а хранится в цитоплазматических секреторных гранулах в составе интралюминальных микровезикул, а затем секретируется в составе экзосом [5, 56, 136]. Связанные с СТБ-ЭВ Fas-лиганд и TRAIL способствуют апоптозу Т-клеток линии Jurkat, а также активированных мононуклеарных клеток периферической крови [157]. При ПЭ наблюдали снижение экспрессии FasL и повышение экспрессии Fas клетками трофобласта [11, 130, 171], а также снижение экспрессии Fas-рецептора на поверхности децидуальных НК-клеток и цитотоксических Т-клеток [45, 46]. Такое изменение соотношения проапоптотических молекул в клетках трофобласта и цитотоксических лимфоцитах может являться одним из механизмов, приводящих к повышению уровня апоптоза СТБ, наблюдаемому при ПЭ [11, 171].

Наряду с общим ингибированием цитотоксичности Т- и НК-клеток, содержащиеся в ЭВ трофобласта антигены гистосовместимости могут также вносить вклад в формирование иммунологической толерантности материнского организма [1]. Клетки трофобласта не содержат классических высокополиморфных молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-A и HLA-B [55]. Вместе с тем на поверхности клеток эквивалентного трофобласта экспрессируется классическая молекула главного комплекса гистосовместимости HLA-C (в ассоциированной с β_2 -микроглобулином форме), а также неклассические низкополиморфные молекулы гистосовместимости локусов HLA-G, HLA-E и HLA-F [55, 72]. Экспрессия мембранно-связанной формы HLA-G на поверхности клеток ворсинчатого трофобласта [18, 84], а также в экзосомах СТБ зрелой плаценты [91, 114] не была

обнаружена, что привело к господствующему в настоящий момент мнению об отсутствии экспрессии HLA-G в СТБ [99, 114, 164]. Вместе с тем существуют данные о возможной экспрессии в СТБ и ворсинчатом цитотрофобласте растворимой, секретлируемой формы HLA-G [84, 155]. Мембранно-связанные молекулы HLA-G5 присутствуют в составе экзосом недифференцированного ворсинчатого цитотрофобласта, однако, по мере его дифференциации и синцитиализации, присутствие HLA-G5 в составе этих экзосом снижается вплоть до полного исчезновения [91]. Последние исследования показали также наличие в СТБ антигенов HLA-F и HLA-C, предположительно в мембранно-связанной и растворимой форме [72].

Важной особенностью всех этих антигенов является то, что они являются лигандами рецепторов децидуальных НК-клеток: HLA-E служит лигандом для ингибирующего рецептора CD94/NKG2, HLA-F и HLA-C могут взаимодействовать с рецепторами KIR3DL1/2 и KIR2DS4, HLA-G – с рецепторами ILT2, ILT4 и KIR2DL4 [65, 72]. Молекула локуса HLA-G подавляет цитотоксическую и пролиферативную активность НК-клеток, цитотоксических CD8⁺Т-лимфоцитов, стимулирует формирование Treg-клеток, оказывает влияние на созревание и функции антигенпрезентирующих клеток [35].

Установлено, что пониженная или измененная экспрессия HLA-G клетками вневорсинчатого цитотрофобласта, а также полиморфизм гена HLA-G связаны с риском возникновения ПЭ [48, 63, 160]. Предполагают, что клетки трофобласта с нарушенной экспрессией HLA-G более уязвимы для децидуальных НК-клеток, вследствие чего может снижаться глубина инвазии трофобласта и нарушаться процесс ремоделирования спиральных артерий миометрия, частично опосредуемый инвазивным трофобластом. Недостаточное ремоделирование спиральных артерий может привести к нарушениям маточно-плацентарного кровотока и каскаду событий, приводящих к материнскому синдрому ПЭ. Показано, что ПЭ различным образом влияет на экспрессию подтипов этого антигена в плаценте: уровень HLA-G1 значительно снижается как при ранней, так и при поздней ПЭ, в то время как уровень HLA-G5 при поздней ПЭ повышается [74].

В СТБ экспрессируются также полученные от отца минорные антигены гистосовместимости, такие как белки MIC A/B и ULBP, а также DDX3Y и HA-1 [164]. Минорные антигены гистосовместимости DDX3Y и HA-1 выделяются из эксплантатов плаценты в составе многоядерных агрегатов СТБ, что может представлять собой механизм, с помощью которого материнская иммунная система подвергается воздействию

аллоантигенов плода и индуцирует антиген-специфические регуляторные цитотоксические Т-клетки, обеспечивая материнскую иммунологическую толерантность [79, 101]. Экспрессия HA-1 в клетках цитотрофобласта увеличивается при гипоксии, а также повышается в СТБ и его многоядерных агрегатах при ПЭ [101]. Повышенная экспрессия HA-1 в СТБ и его многоядерных агрегатах в сочетании с повышенной депортацией СТБ и повышением уровня провоспалительных цитокинов могут приводить к наблюдаемой при ПЭ избыточной активации материнской иммунной системы.

Следующей возможной мишенью плацентарных ЭВ являются тромбоциты, через активацию которых, как предполагают, СТБ-ЭВ могут вносить вклад в развитие состояния гиперкоагуляции при ПЭ.

Экстраклеточные везикулы и гиперкоагуляция при преэклампсии

Одной из характерных черт ПЭ является избыточная активация системы свертывания крови и повышение активации тромбоцитов [108]. В СТБ и ворсинчатом цитотрофобласте продуцируются тканевый фактор и ингибиторы пути тканевого фактора, тканевой активатор плазминогена и ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 [8, 68, 80, 131, 168]. Эти факторы, участвующие в регуляции процесса коагуляции, также присутствуют в СТБ-ЭВ [9]. У женщин с ПЭ в СТБ наблюдалось увеличение экспрессии тканевого фактора с одновременным снижением уровня его ингибиторов [168], повышение количества содержащих тканевый фактор ЭВ в крови [9], сопровождавшееся повышением активности тканевого фактора в СТБ-ЭВ, что проявлялось в более высоком уровне активации тромбоцитов под действием СТБ-ЭВ женщин с ПЭ по сравнению с СТБ-ЭВ женщин с физиологической беременностью [59, 167]. Более того, терапия с использованием аспирина, рекомендуемого женщинам с высоким риском развития ПЭ для предотвращения агрегации тромбоцитов [96], блокировала агрегацию тромбоцитов, вызванную СТБ-ЭВ женщин с ПЭ, что является возможной причиной благоприятного клинического эффекта аспирина [167].

Поскольку эндотелиальная дисфункция является одним из центральных элементов синдрома ПЭ, особое внимание исследователей, помимо воздействия на клетки иммунной системы и тромбоциты, обращено на воздействие плацентарных ЭВ на эндотелиальные клетки.

Экстраклеточные везикулы трофобласта и дисфункция эндотелия при преэклампсии

К настоящему времени появилось значительное число работ, посвященных влиянию на клетки эндотелия дегриса СТБ, состоящего

из многоядерных агрегатов и СТБ-ЭВ меньших размеров [38, 39, 40, 150, 177]. Согласно одной из гипотез, при физиологически протекающей беременности структурный материал трофобласта отделяется в основном в ходе процессов, сходных с апоптозом, и оказывает подавляющий эффект на эндотелиальные иммунные реакции, в то время как при ПЭ частицы трофобласта отделяются и попадают в кровяное русло в большей степени в ходе процессов некротического характера [40, 82]. Проведенные *in vitro* эксперименты по изучению поглощения частиц трофобласта эндотелиальными клетками, полученными из капилляров легочной артерии, показали, что поглощение именно некротического, а не апоптотического дегриса трофобласта вызывает активацию клеток эндотелия, в то же время апоптотический дегрис обладает толерогенными свойствами, снижая активацию эндотелиальных клеток, наблюдаемую после поглощения некротического дегриса [39, 40, 41]. Преобладание у дегриса трофобласта толерогенных свойств при физиологической беременности может играть важную роль в снижении реакции материнского эндотелия на некротический материал СТБ, что особенно важно для эндотелия легочного капиллярного русла, где задерживается значительное количество крупных фрагментов, депортируемых СТБ. Под воздействием дегриса СТБ, выделенного из плацент женщин с физиологически протекающей беременностью, наблюдались изменения в транскриптоме и протеоме эндотелиальных клеток, которые могут отражать запуск механизмов, обеспечивающих адаптацию материнской сердечно-сосудистой системы к беременности [177]. Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (линия HUVEC) легко связывают и поглощают СТБ-ЭВ [164]. Показано, что СТБ-ЭВ обладают антиангиогенными и гипотензивными свойствами, ингибируя *in vitro* рост монослоя эндотелиальных клеток, а также снижая *ex vivo* релаксацию предварительно суженных (с помощью норадреналина) кровеносных сосудов [43, 71, 76, 152]. Кроме того, обработанные СТБ-ЭВ супернатанты культуры клеток линии HUVEC способны активировать нейтрофилы, что указывает на возможную роль СТБ-ЭВ как в дисфункции эндотелиальных клеток, так и в развитии избыточного воспалительного ответа при ПЭ [176].

Отмечено, что дегрис СТБ, полученный из плацент женщин с ПЭ, содержит повышенный уровень IL-1 β , прокаспазы 1 и активной каспазы 1, а также активирует *in vitro* микрососудистые эндотелиальные клетки линии HMEC-1 [150]. Недавно было показано, что полученные путем перфузии плаценты и выделенные из периферической крови СТБ-ЭВ содержат активную

эндотелиальную NO-синтазу, но не содержат растворимой индуцибельной NO-синтазы. При этом активность эндотелиальной NO-синтазы в составе СТБ-ЭВ снижалась при ПЭ, что может быть одной из причин снижения биодоступности оксида азота при данном заболевании [118]. Негативное воздействие совокупного дегриса СТБ и отдельной фракции СТБ-ЭВ на функции эндотелиальных клеток, продемонстрированное в опытах *in vitro* и *ex vivo*, позволяет предположить, что повышение их уровня в крови вносит вклад в развитие дисфункции эндотелия при ПЭ. Кроме того, воздействие СТБ-ЭВ на материнские эндотелиальные клетки может быть опосредовано описанным выше их влиянием на активность иммунных клеток и тромбоцитов. Поскольку в СТБ-ЭВ содержится широкий спектр микроРНК, в частности регулирующих активность генов, вовлеченных в регуляцию ангиогенеза, можно предположить, что изменение их уровней при ПЭ может служить одной из причин эндотелиальной дисфункции [54, 139].

Разнообразие источников, размера и состава продуцируемых плацентой СТБ-ЭВ может обуславливать разнообразие их эффектов в отношении иммунной, сердечно-сосудистой и свертывающей систем матери. Предполагается, что при физиологических условиях в материнском кровотоке существует естественный баланс между количеством микровезикул и экзосом плацентарного происхождения, необходимый для благополучного протекания беременности. Экзосомы, характеризующиеся эндосомальным происхождением и малыми размерами, оказывают положительный эффект на процесс плацентации [141], а также обладают иммуносупрессивными свойствами, благодаря чему участвуют в формировании иммунологической толерантности при беременности [114, 129]. Более крупные микровезикулы, отщепляющиеся от наружной мембраны клеток СТБ и вневорсинчатого цитотрофобласта, вносят вклад в формирование умеренной системной воспалительной реакции и гиперкоагуляции, свойственных для физиологической беременности, благодаря наличию у них иммуностимулирующей, антиангиогенной и прокоагуляционной активности [129]. При ПЭ окислительный и воспалительный стресс вызывает активацию СТБ, приводящую к усиленному высвобождению более крупных микровезикул, включающих как иммуносупрессивный апоптотический материал, так и содержимое некротического происхождения, обладающее иммуностимулирующей, антиангиогенной и прокоагулянтной активностью [129]. Таким образом, изменение баланса между циркулирующими плацентарными экзосомами и микровезикулами мо-

жет играть центральную роль в развитии ПЭ [114, 129]. Поэтому на сегодняшний день одной из актуальных задач является установление диапазона концентраций плацентарных микровезикул и экзосом в материнском кровотоке, а также количественного соотношения между этими двумя видами везикул при физиологически протекающей беременности. Использование этого показателя может послужить надежным и неинвазивным инструментом для оценки окислительного стресса в плаценте, а также для прогнозирования и мониторинга патологических состояний беременности [114].

Заключение

Существенная роль в процессе физиологической беременности отводится взаимодействиям между клетками плаценты и клетками иммунной, сердечно-сосудистой и свертывающей систем матери (клетки эндотелия сосудов, циркулирующие лейкоциты и тромбоциты), осуществляемым при помощи ЭВ. Исходя из комплексной природы возникновения ПЭ, можно предположить, что взаимодействие плацентарных и материнских клеток, опосредуемое ЭВ, способствует инициации и развитию ПЭ как при наличии, так и при отсутствии выявленных предшествующих факторов риска. Для выяснения механизмов инициации и прогрессии ПЭ требуется дальнейшее изучение воздействия плацентарных ЭВ на материнские клетки, а также поиск находящихся в их составе функционально значимых молекул (белков, липидов и РНК), обеспечивающих передачу сигналов клеткам-мишеням. Понимание роли конкретных компонентов плацентарных ЭВ в патогенезе ПЭ будет способствовать развитию панели биомаркеров, которые помогут выявить беременных женщин с риском развития ПЭ. Кроме того, поскольку между материнскими сердечно-сосудистой, иммунной и свертывающей системами могут существовать двунаправленные связи, опосредованные ЭВ, есть вероятность того, что путем выбора в качестве терапевтической цели при ПЭ одной из этих систем удастся улучшить функционирование двух других систем. Так как при физиологически протекающей беременности большинство ЭВ в крови имеют тромбоцитарное происхождение, терапевтические мероприятия, направленные на стабилизацию тромбоцитов, могут скорректировать состояние избыточного воспаления и гиперкоагуляции при ПЭ, что в свою очередь позволит уменьшить степень сосудистой дисфункции и активации иммунной системы.

Список литературы / References

1. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН, 2013. Т. 68, № 11. С. 12-21. [Ailamazyan E.K., Stepanova O.I., Selkov S.A., Sokolov D.I. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, Vol. 68, no. 11, pp. 12-21. (In Russ.)]
2. Милованов А.П., Волощук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микро-частицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя) // Архив патологии, 2017. Т. 79, № 1. С. 61-67. [Milovanov A.P., Voloshchuk I.N. Deported syncytiotrophoblast and placental microparticles in the mother's body during normal pregnancy and preeclampsia (28 years later). *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*, 2017, Vol. 79, no. 1, pp. 61-67. (In Russ.)]
3. Abalos E., Cuesta C., Grosso A.L., Chou D., Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013, Vol. 170, no. 1, pp. 1-7.
4. Abrahams V.M., Kim Y.M., Straszewski S.L., Romero R., Mor G. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2004, Vol. 51, no. 4, pp. 275-282.
5. Abrahams V.M., Straszewski-Chavez S.L., Guller S., Mor G. First trimester trophoblast cells secrete Fas ligand which induces immune cell apoptosis. *Mol. Hum. Reprod.*, 2004, Vol. 10, no. 1, pp. 55-63.
6. Abumaree M.H., Chamley L.W., Badri M., El-Muzaini M.F. Trophoblast debris modulates the expression of immune proteins in macrophages: a key to maternal tolerance of the fetal allograft? *J. Reprod. Immunol.*, 2012, Vol. 94, no. 2, pp. 131-141.
7. Abumaree M.H., Stone P.R., Chamley L.W. The effects of apoptotic, deported human placental trophoblast on macrophages: possible consequences for pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2006, Vol. 72, no. 1-2, pp. 33-45.
8. Aharon A., Brenner B., Katz T., Miyagi Y., Lanir N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. *Thromb. Haemost.*, 2004, Vol. 92, no. 4, pp. 776-786.
9. 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, Vol. 7, no. 6, pp. 1047-1050.
10. Alavi A., Axford J.S. The pivotal nature of sugars in normal physiology and disease. *Wien Med. Wochenschr.*, 2006, Vol. 156, no. 1-2, pp. 19-33.
11. Allaire A.D., Ballenger K.A., Wells S.R., McMahon M.J., Lessey B.A. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 2000, Vol. 96, no. 2, pp. 271-276.
12. Almeida A., Kolarich D. The promise of protein glycosylation for personalised medicine. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, Vol. 1860, no. 8, pp. 1583-1595.
13. Aly A.S., Khandelwal M., Zhao J., Mehmet A.H., Sammel M.D., Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, Vol. 190, no. 1, pp. 252-258.
14. Amsalem H., Kwan M., Hazan A., Zhang J., Jones R.L., Whittle W., Kingdom J.C., Croy B.A., Lye S.J., Dunk C.E. Identification of a novel neutrophil population: proangiogenic granulocytes in second-trimester human decidua. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 6, pp. 3070-3079.
15. Ananth C.V., Keyes K.M., Wapner R.J. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*, 2013, Vol. 347, f6564. doi: 10.1136/bmj.f6564.
16. Anderson H.C., Mulhall D., Garimella R. Role of extracellular membrane vesicles in the pathogenesis of various diseases, including cancer, renal diseases, atherosclerosis, and arthritis. *Lab. Invest.*, 2010, Vol. 90, no. 11, pp. 1549-1557.
17. Andreu Z., Yanez-Mo M. Tetraspanins in extracellular vesicle formation and function. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, p. 442.
18. Apps R., Murphy S.P., Fernando R., Gardner L., Ahad T., Moffett A. Human leucocyte antigen (HLA) expression of primary trophoblast cells and placental cell lines, determined using single antigen beads to characterize allotype specificities of anti-HLA antibodies. *Immunology*, 2009, Vol. 127, no. 1, pp. 26-39.
19. Arck P.C., Hecher K., Solano M.E. B cells in pregnancy: functional promiscuity or tailored function? *Biol. Reprod.*, 2015, Vol. 92, no. 1, p. 12.
20. Atay S., Gercel-Taylor C., Suttles J., Mor G., Taylor D.D. Trophoblast-derived exosomes mediate monocyte recruitment and differentiation. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2011, Vol. 65, no. 1, pp. 65-77.
21. Atay S., Gercel-Taylor C., Taylor D.D. Human trophoblast-derived exosomal fibronectin induces pro-inflammatory IL-1beta production by macrophages. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2011, Vol. 66, no. 4, pp. 259-269.
22. Attwood H.D., Park W.W. Embolism to the lungs by trophoblast. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 1961, Vol. 68, no. 4, pp. 611-617.
23. Baig S., Kothandaraman N., Manikandan J., Rong L., Ee K.H., Hill J., Lai C.W., Tan W.Y., Yeoh F., Kale A., Su L.L., Biswas A., Vasoo S., Choolani M. Proteomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in preeclampsia. *Clin. Proteomics*, 2014, Vol. 11, no. 1, p. 40.
24. Baig S., Lim J.Y., Fernandis A.Z., Wenk M.R., Kale A., Su L.L., Biswas A., Vasoo S., Shui G., Choolani M. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes. *Placenta*, 2013, Vol. 34, no. 5, pp. 436-442.
25. Bao Y., Cao X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: a comprehensive review. *J. Autoimmun.*, 2014, Vol. 55, pp. 10-23.

26. Batista B.S., Eng W.S., Pilobello K.T., Hendricks-Munoz K.D., Mahal L.K. Identification of a conserved glycan signature for microvesicles. *J. Proteome Res.*, 2011, Vol. 10, no. 10, pp. 4624-4633.
27. Biermann M., Maueroeder C., Brauner J.M., Chaurio R., Janko C., Herrmann M., Munoz L.E. Surface code – biophysical signals for apoptotic cell clearance. *Phys. Biol.*, 2013, Vol. 10, no. 6, 065007. doi: 10.1088/1478-3975/10/6/065007.
28. Brinkman van der Linden E.C., Hurtado-Ziola N., Hayakawa T., Wiggleton L., Benirschke K., Varki A., Varki N. Human-specific expression of Siglec-6 in the placenta. *Glycobiology*, 2007, Vol. 17, no. 9, pp. 922-931.
29. Burton G.J. Deportation of syncytial sprouts from the term human placenta. *Placenta*, 2011, Vol. 32, no. 1, pp. 96-98.
30. Burton G.J., Fowden A.L. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2015, Vol. 370, no. 1663, 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
31. Burton G.J., Jones C.J. Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2009, Vol. 48, no. 1, pp. 28-37.
32. Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*, 2009, Vol. 30, no. 6, pp. 473-482.
33. Burton G.J., Yung H.W. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.*, 2011, Vol. 1, no. 1-2, pp. 72-78.
34. Caniggia I., Winter J., Lye S.J., Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*, 2000, Vol. 21, Suppl. A, pp. S25-S30.
35. Carosella E.D., Gregori S., LeMaout J. The tolerogenic interplay(s) among HLA-G, myeloid APCs, and regulatory cells. *Blood*, 2011, Vol. 118, no. 25, pp. 6499-6505.
36. Chamley L.W., Chen Q., Ding J., Stone P.R., Abumaree M. Trophoblast deportation: just a waste disposal system or antigen sharing? *J. Reprod. Immunol.*, 2011, Vol. 88, no. 2, pp. 99-105.
37. Chen D.B., Wang W. Human placental micrornas and preeclampsia. *Biol. Reprod.*, 2013, Vol. 88, no. 5, p. 130.
38. Chen Q., Chen L., Liu B., Vialli C., Stone P., Ching L.M., Chamley L. The role of autocrine TGFbeta1 in endothelial cell activation induced by phagocytosis of necrotic trophoblasts: a possible role in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J. Pathol.*, 2010, Vol. 221, no. 1, pp. 87-95.
39. Chen Q., Guo F., Jin H.Y., Lau S., Stone P., Chamley L. Phagocytosis of apoptotic trophoblastic debris protects endothelial cells against activation. *Placenta*, 2012, Vol. 33, no. 7, pp. 548-553.
40. Chen Q., Stone P.R., McCowan L.M., Chamley L.W. Phagocytosis of necrotic but not apoptotic trophoblasts induces endothelial cell activation. *Hypertension*, 2006, Vol. 47, no. 1, pp. 116-121.
41. Chen Y., Huang Y., Jiang R., Teng Y. Syncytiotrophoblast-derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2012, Vol. 119, no. 3, pp. 234-238.
42. Chua S., Wilkins T., Sargent I., Redman C. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991, Vol. 98, no. 10, pp. 973-979.
43. Cockell A.P., Larmont J.G., Smarason A.K., Redman C.W., Sargent I.L., Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997, Vol. 104, no. 2, pp. 235-240.
44. Colombo M., Raposo G., Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2014, Vol. 30, pp. 255-289.
45. Darmochwal-Kolarz D., Leszczynska-Gorzela B., Rolinski J., Oleszczuk J. The expression and concentrations of Fas/APO-1 (CD95) antigen in patients with severe pre-eclampsia. *J. Reprod. Immunol.*, 2001, Vol. 49, no. 2, pp. 153-164.
46. Darmochwal-Kolarz D., Rolinski J., Leszczynska-Gorzela B., Oleszczuk J. Fas antigen expression on the decidual lymphocytes of pre-eclamptic patients. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2000, Vol. 43, no. 4, pp. 197-201.
47. Dignat-George F., Camoin-Jau L., Sabatier F., Arnoux D., Anfosso F., Bardin N., Veit V., Combes V., Gentile S., Moal V., Sanmarco M., Sampol J. Endothelial microparticles: a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome. *Thromb. Haemost.*, 2004, Vol. 91, no. 4, pp. 667-673.
48. Djuricic S., Hviid T.V. HLA class Ib molecules and immune cells in pregnancy and preeclampsia. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, p. 652.
49. Douglas G.W., Thomas L., Carr M., Cullen N.M., Morris R. Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1959, Vol. 78, no. 5, pp. 960-973.
50. Dragovic R.A., Collett G.P., Hole P., Ferguson D.J., Redman C.W., Sargent I.L., Tannetta D.S. Isolation of syncytiotrophoblast microvesicles and exosomes and their characterisation by multicolour flow cytometry and fluorescence nanoparticle tracking analysis. *Methods*, 2015, Vol. 87, pp. 64-74.
51. Dragovic R.A., Southcombe J.H., Tannetta D.S., Redman C.W., Sargent I.L. Multicolor flow cytometry and nanoparticle tracking analysis of extracellular vesicles in the plasma of normal pregnant and pre-eclamptic women. *Biol. Reprod.*, 2013, Vol. 89, no. 6, p. 151.
52. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005, Vol. 330, p. 565.
53. el Andaloussi S., Mager I., Breakefield X.O., Wood M.J. Extracellular vesicles: biology and emerging therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2013, Vol. 12, no. 5, pp. 347-357.

54. Escudero C.A., Herlitz K., Troncoso F., Acurio J., Aguayo C., Roberts J.M., Truong G., Duncombe G., Rice G., Salomon C. Role of extracellular vesicles and microRNAs on dysfunctional angiogenesis during preeclamptic pregnancies. *Front. Physiol.*, 2016, Vol. 7, p. 98.
55. Ferreira L.M., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: at the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol.*, 2017, Vol. 38, no. 4, pp. 272-286.
56. Frangsmyr L., Baranov V., Nagaeva O., Stendahl U., Kjellberg L., Mincheva-Nilsson L. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level. *Mol. Hum. Reprod.*, 2005, Vol. 11, no. 1, pp. 35-41.
57. Franz S., Herrmann K., Furnrohr B.G., Sheriff A., Frey B., Gaipl U.S., Voll R.E., Kalden J.R., Jack H.M., Herrmann M. After shrinkage apoptotic cells expose internal membrane-derived epitopes on their plasma membranes. *Cell Death Differ.*, 2007, Vol. 14, no. 4, pp. 733-742.
58. Fu G., Brkic J., Hayder H., Peng C. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, Vol. 14, no. 3, pp. 5519-5544.
59. Gardiner C., Tannetta D.S., Simms C.A., Harrison P., Redman C.W., Sargent I.L. Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclampsia placenta exhibit increased tissue factor activity. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 10, e26313. doi: 10.1371/journal.pone.0026313.
60. Gelber S.E., Brent E., Redecha P., Perino G., Tomlinson S., Davisson R.L., Salmon J.E. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 195, no. 3, pp. 1129-1138.
61. Germain S.J., Sacks G.P., Sooranna S.R., Sargent I.L., Redman C.W. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 178, no. 9, pp. 5949-5956.
62. Gilani S.I., Weissgerber T.L., Garovic V.D., Jayachandran M. Preeclampsia and extracellular vesicles. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2016, Vol. 18, no. 9, p. 68.
63. Goldman-Wohl D., Yagel S. Preeclampsia – a placenta developmental biology perspective. *J. Reprod. Immunol.*, 2009, Vol. 82, no. 2, pp. 96-99.
64. Gonzalez-Quintero V.H., Smarkusky L.P., Jimenez J.J., Mauro L.M., Jy W., Hortsman L.L., O'Sullivan M.J., Ahn Y.S. Elevated plasma endothelial microparticles: preeclampsia versus gestational hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, Vol. 191, no. 4, pp. 1418-1424.
65. Goodridge J.P., Burian A., Lee N., Geraghty D.E. HLA-F and MHC class I open conformers are ligands for NK cell Ig-like receptors. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 7, pp. 3553-3562.
66. Goswami D., Tannetta D.S., Magee L.A., Fuchisawa A., Redman C.W., Sargent I.L., von Dadelszen P. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta*, 2006, Vol. 27, no. 1, pp. 56-61.
67. Gould S.J., Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J. Extracell. Vesicles*, 2013, Vol. 2, no. 1, 20389. doi: 10.3402/jev.v2i0.20389.
68. Guller S., Tang Z., Ma Y.Y., Di Santo S., Sager R., Schneider H. Protein composition of microparticles shed from human placenta during placental perfusion: potential role in angiogenesis and fibrinolysis in preeclampsia. *Placenta*, 2011, Vol. 32, no. 1, pp. 63-69.
69. Gupta A.K., Hasler P., Holzgreve W., Gebhardt S., Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Hum. Immunol.*, 2005, Vol. 66, no. 11, pp. 1146-1154.
70. Gupta A.K., Rusterholz C., Holzgreve W., Hahn S. Syncytiotrophoblast micro-particles do not induce apoptosis in peripheral T lymphocytes, but differ in their activity depending on the mode of preparation. *J. Reprod. Immunol.*, 2005, Vol. 68, no. 1-2, pp. 15-26.
71. Gupta A.K., Rusterholz C., Huppertz B., Malek A., Schneider H., Holzgreve W., Hahn S. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast micro-particles preparations on endothelial cells. *Placenta*, 2005, Vol. 26, no. 1, pp. 59-66.
72. Hackmon R., Pinnaduwa L., Zhang J., Lye S.J., Geraghty D.E., Dunk C.E. Definitive class I human leukocyte antigen expression in gestational placentation: HLA-F, HLA-E, HLA-C, and HLA-G in extravillous trophoblast invasion on placentation, pregnancy, and parturition. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 77, no. 6, e12643. doi: 10.1111/aji.12643.
73. Han J., Yang B.P., Li Y.L., Li H.M., Zheng X.H., Yu L.L., Zhang Q., Zheng Y.R., Yi P., Li L., Guo J.X., Zhou Y.G. RhoB/ROCK mediates oxygen-glucose deprivation-stimulated syncytiotrophoblast microparticle shedding in preeclampsia. *Cell Tissue Res.*, 2016, Vol. 366, no. 2, pp. 411-425.
74. He Y.D., Li Y.L., Chen Q. Expression of various subtypes of human leukocyte antigen-G in placenta of patients complicated with severe pre-eclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2012, Vol. 47, no. 1, pp. 29-32.
75. Hedlund M., Stenqvist A.C., Nagaeva O., Kjellberg L., Wulff M., Baranov V., Mincheva-Nilsson L. Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 1, pp. 340-351.
76. Hoegh A.M., Tannetta D., Sargent I., Borup R., Nielsen F.C., Redman C., Sorensen S., Hviid T.V. Effect of syncytiotrophoblast microvillous membrane treatment on gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *BJOG*, 2006, Vol. 113, no. 11, pp. 1270-1279.

77. Holder B.S., Tower C.L., Forbes K., Mulla M.J., Aplin J.D., Abrahams V.M. Immune cell activation by trophoblast-derived microvesicles is mediated by syncytin 1. *Immunology*, 2012, Vol. 136, no. 2, pp. 184-191.
78. Holder B.S., Tower C.L., Jones C.J., Aplin J.D., Abrahams V.M. Heightened pro-inflammatory effect of preeclamptic placental microvesicles on peripheral blood immune cells in humans. *Biol. Reprod.*, 2012, Vol. 86, no. 4, p. 103.
79. Holland O.J., Linscheid C., Hodes H.C., Nauser T.L., Gilliam M., Stone P., Chamley L.W., Petroff M.G. Minor histocompatibility antigens are expressed in syncytiotrophoblast and trophoblast debris: implications for maternal alloreactivity to the fetus. *Am. J. Pathol.*, 2012, Vol. 180, no. 1, pp. 256-266.
80. Hube F., Reverdiau P., Iochmann S., Trassard S., Thibault G., Gruel Y. Demonstration of a tissue factor pathway inhibitor 2 messenger RNA synthesis by pure villous cytotrophoblast cells isolated from term human placentas. *Biol. Reprod.*, 2003, Vol. 68, no. 5, pp. 1888-1894.
81. Huppertz B., Kadyrov M., Kingdom J.C. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, Vol. 195, no. 1, pp. 29-39.
82. Huppertz B., Kingdom J., Caniggia I., Desoye G., Black S., Korr H., Kaufmann P. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta*, 2003, Vol. 24, no. 2-3, pp. 181-190.
83. Ikle F.A. Dissemination of syncytial trophoblastic cells in the maternal blood stream during pregnancy. *Bull. Schweiz Akad. Med. Wiss.*, 1964, Vol. 20, pp. 62-72.
84. Ishitani A., Sageshima N., Lee N., Dorofeeva N., Hatake K., Marquardt H., Geraghty D.E. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 3, pp. 1376-1384.
85. Jaameri K.E., Koivuniemi A.P., Carpen E.O. Occurrence of trophoblasts in the blood of toxemic patients. *Gynaecologia*, 1965, Vol. 160, no. 5, pp. 315-320.
86. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G.J. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am. J. Pathol.*, 2003, Vol. 162, no. 1, pp. 115-125.
87. Jia R., Li J., Rui C., Ji H., Ding H., Lu Y., De W., Sun L. Comparative proteomic profile of the human umbilical cord blood exosomes between normal and preeclampsia pregnancies with high-resolution mass spectrometry. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2015, Vol. 36, no. 6, pp. 2299-2306.
88. Johansen M., Redman C.W., Wilkins T., Sargent I.L. Trophoblast deportation in human pregnancy – its relevance for pre-eclampsia. *Placenta*, 1999, Vol. 20, no. 7, pp. 531-539.
89. Kalra H., Drummen G.P., Mathivanan S. Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, no. 2, p. 170.
90. Knight M., Redman C.W., Linton E.A., Sargent I.L. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998, Vol. 105, no. 6, pp. 632-640.
91. Kshirsagar S.K., Alam S.M., Jasti S., Hodes H., Nauser T., Gilliam M., Billstrand C., Hunt J.S., Petroff M.G. Immunomodulatory molecules are released from the first trimester and term placenta via exosomes. *Placenta*, 2012, Vol. 33, no. 12, pp. 982-990.
92. Lacroix R., Plawinski L., Robert S., Doeuve L., Sabatier F., Martinez de Lizarrondo S., Mezzapesa A., Anfosso F., Leroyer A.S., Poullin P., Jourde N., Njock M.S., Boulanger C.M., Angles-Cano E., Dignat-George F. Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: a circulating source for fibrinolysis. *Haematologica*, 2012, Vol. 97, no. 12, pp. 1864-1872.
93. Lavielle C., Cornelis G., Dupressoir A., Esnault C., Heidmann O., Vernochet C., Heidmann T. Paleovirology of 'syncytins', retroviral env genes exapted for a role in placentation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2013, Vol. 368, no. 1626, 20120507. doi: 10.1098/rstb.2012.0507.
94. Lee J.C., Lee K.M., Kim D.W., Heo D.S. Elevated TGF-beta1 secretion and down-modulation of NKG2D underlies impaired NK cytotoxicity in cancer patients. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 12, pp. 7335-7340.
95. Lee X., Keith J.C., Jr., Stumm N., Moutsatsos I., McCoy J.M., Crum C.P., Genest D., Chin D., Ehrenfels C., Pijnenborg R., van Assche F.A., Mi S. Downregulation of placental syncytin expression and abnormal protein localization in pre-eclampsia. *Placenta*, 2001, Vol. 22, no. 10, pp. 808-812.
96. le Fevre M.L., U.S. Preventive Services Task Force Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.*, 2014, Vol. 161, no. 11, pp. 819-826.
97. Leung D.N., Smith S.C., To K.F., Sahota D.S., Baker P.N. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, Vol. 184, no. 6, pp. 1249-1250.
98. Li H., Han L., Yang Z., Huang W., Zhang X., Gu Y., Li Y., Liu X., Zhou L., Hu J., Yu M., Yang J., Li Y., Zheng Y., Guo J., Han J., Li L. Differential proteomic analysis of syncytiotrophoblast extracellular vesicles from early-onset severe preeclampsia, using 8-plex iTRAQ labeling coupled with 2D nano LC-MS/MS. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2015, Vol. 36, no. 3, pp. 1116-1130.
99. Li L., Schust D.J. Isolation, purification and *in vitro* differentiation of cytotrophoblast cells from human term placenta. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2015, Vol. 13, p. 71.
100. Liang Y., Eng W.S., Colquhoun D.R., Dinglasan R.R., Graham D.R., Mahal L.K. Complex N-linked glycans serve as a determinant for exosome/microvesicle cargo recruitment. *J. Biol. Chem.*, 2014, Vol. 289, no. 47, pp. 32526-32537.

101. Linscheid C., Heitmann E., Singh P., Wickstrom E., Qiu L., Hodes H., Nauser T., Petroff M.G. Trophoblast expression of the minor histocompatibility antigen HA-1 is regulated by oxygen and is increased in placentas from preeclamptic women. *Placenta*, 2015, Vol. 36, no. 8, pp. 832-838.
102. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013, Vol. 209, no. 6, p. 544.
103. Lo Y.M., Leung T.N., Tein M.S., Sargent I.L., Zhang J., Lau T.K., Haines C.J., Redman C.W. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin. Chem.*, 1999, Vol. 45, no. 2, pp. 184-188.
104. Lok C.A., van der Post J.A., Sargent I.L., Hau C.M., Sturk A., Boer K., Nieuwland R. Changes in microparticle numbers and cellular origin during pregnancy and preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*, 2008, Vol. 27, no. 4, pp. 344-360.
105. Lokossou A.G., Toudic C., Barbeau B. Implication of human endogenous retrovirus envelope proteins in placental functions. *Viruses*, 2014, Vol. 6, no. 11, pp. 4609-4627.
106. Lu J., Zhou W.H., Ren L., Zhang Y.Z. CXCR4, CXCR7, and CXCL12 are associated with trophoblastic cells apoptosis and linked to pathophysiology of severe preeclampsia. *Exp. Mol. Pathol.*, 2016, Vol. 100, no. 1, pp. 184-191.
107. Lyons J.J., Milner J.D., Rosenzweig S.D. Glycans instructing immunity: the emerging role of altered glycosylation in clinical immunology. *Front. Pediatr.*, 2015, Vol. 3, p. 54.
108. Macey M.G., Bevan S., Alam S., Verghese L., Agrawal S., Beski S., Thuraisingham R., MacCallum P.K. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. *Thromb. Res.*, 2010, Vol. 125, no. 3, e76-e81. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.013.
109. Marques F.K., Campos F.M., Filho O.A., Carvalho A.T., Dusse L.M., Gomes K.B. Circulating microparticles in severe preeclampsia. *Clin. Chim. Acta*, 2012, Vol. 414, pp. 253-258.
110. Meekins J.W., Pijnenborg R., Hanssens M., McFadyen I.R., van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1994, Vol. 101, no. 8, pp. 669-674.
111. Meesmann H.M., Fehr E.M., Kierschke S., Herrmann M., Bilyy R., Heyder P., Blank N., Krienke S., Lorenz H.M., Schiller M. Decrease of sialic acid residues as an eat-me signal on the surface of apoptotic lymphocytes. *J. Cell. Sci.*, 2010, Vol. 123, Pt 19, pp. 3347-3356.
112. Messerli M., May K., Hansson S.R., Schneider H., Holzgreve W., Hahn S., Rusterholz C. Feto-maternal interactions in pregnancies: placental microparticles activate peripheral blood monocytes. *Placenta*, 2010, Vol. 31, no. 2, pp. 106-112.
113. Mikhailova V.A., Ovchinnikova O.M., Zainulina M.S., Sokolov D.I., Selkov S.A. Detection of microparticles of leukocytic origin in the peripheral blood in normal pregnancy and preeclampsia. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2014, Vol. 157, no. 6, pp. 751-756.
114. Mincheva-Nilsson L., Baranov V. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2014, Vol. 72, no. 5, pp. 440-457.
115. Mincheva-Nilsson L., Baranov V. The role of placental exosomes in reproduction. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, Vol. 63, no. 6, pp. 520-533.
116. Mincheva-Nilsson L., Nagaeva O., Chen T., Stendahl U., Antsiferova J., Mogren I., Hernestal J., Baranov V. Placenta-derived soluble MHC class I chain-related molecules down-regulate NKG2D receptor on peripheral blood mononuclear cells during human pregnancy: a possible novel immune escape mechanism for fetal survival. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 6, pp. 3585-3592.
117. Mitchell M.D., Peiris H.N., Kobayashi M., Koh Y.Q., Duncombe G., Illanes S.E., Rice G.E., Salomon C. Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015, Vol. 213, Suppl. 4, pp. S173-S181.
118. Motta-Mejia C., Kandzija N., Zhang W., Mhlomi V., Cerdeira A.S., Burdujan A., Tannetta D., Dragovic R., Sargent I.L., Redman C.W., Kishore U., Vatish M. Placental vesicles carry active endothelial nitric oxide synthase and their activity is reduced in preeclampsia. *Hypertension*, 2017, Vol. 70, no. 2, pp. 372-381.
119. Mouillet J.F., Ouyang Y., Coyne C.B., Sadovsky Y. MicroRNAs in placental health and disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015, Vol. 213, Suppl. 4, pp. S163-S172.
120. Moulin V., Andris F., Thielemans K., Maliszewski C., Urbain J., Moser M. B lymphocytes regulate dendritic cell (DC) function *in vivo*: increased interleukin 12 production by DCs from B cell-deficient mice results in T helper cell type 1 deviation. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 4, pp. 475-482.
121. Myatt L., Redman C.W., Staff A.C., Hansson S., Wilson M.L., Laivuori H., Poston L., Roberts J.M.; Global Pregnancy CoLaboratory. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension*, 2014, Vol. 63, no. 6, pp. 1293-1301.
122. Nielsen C.T., Ostergaard O., Johnsen C., Jacobsen S., Heegaard N.H. Distinct features of circulating microparticles and their relationship to clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2011, Vol. 63, no. 10, pp. 3067-3077.
123. Orozco A.F., Jorgez C.J., Ramos-Perez W.D., Popek E.J., Yu X., Kozinetz C.A., Bischoff F.Z., Lewis D.E. Placental release of distinct DNA-associated micro-particles into maternal circulation: reflective of gestation time and preeclampsia. *Placenta*, 2009, Vol. 30, no. 10, pp. 891-897.

124. Ouyang Y., Bayer A., Chu T., Tyurin V.A., Kagan V.E., Morelli A.E., Coyne C.B., Sadovsky Y. Isolation of human trophoblastic extracellular vesicles and characterization of their cargo and antiviral activity. *Placenta*, 2016, Vol. 47, pp. 86-95.
125. Preston R.A., Jy W., Jimenez J.J., Mauro L.M., Horstman L.L., Valle M., Aime G., Ahn Y.S. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. *Hypertension*, 2003, Vol. 41, no. 2, pp. 211-217.
126. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell. Biol.*, 2013, Vol. 200, no. 4, pp. 373-383.
127. Reddy A., Zhong X.Y., Rusterholz C., Hahn S., Holzgreve W., Redman C.W., Sargent I.L. The effect of labour and placental separation on the shedding of syncytiotrophoblast microparticles, cell-free DNA and mRNA in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*, 2008, Vol. 29, no. 11, pp. 942-949.
128. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005, Vol. 308, no. 5728, pp. 1592-1594.
129. Redman C.W., Tannetta D.S., Dragovic R.A., Gardiner C., Southcombe J.H., Collett G.P., Sargent I.L. Review: Does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*, 2012, Vol. 33, pp. S48-S54.
130. Resic Karara J., Zekic Tomas S., Marusic J., Roje D., Kuzmic Prusac I. Fas and FasL expression in placentas complicated with intrauterine growth retardation with and without preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2016, Vol. 29, no. 7, pp. 1154-1159.
131. Reverdiau P., Jarousseau A.C., Thibault G., Khalfoun B., Watier H., Lebranchu Y., Bardos P., Gruel Y. Tissue factor activity of syncytiotrophoblast plasma membranes and tumoral trophoblast cells in culture. *Thromb. Haemost.*, 1995, Vol. 73, no. 1, pp. 49-54.
132. Roberts J.M., August P.A., Bakris G., Barton J.R., Bernstein I.M., Gaiser R.R., Granger J.P., Jeyabalan A., Johnson D.D., Karumanchi S., Lindheimer M., Owens M.Y., Saade G.R., Sibai B.M., Spong C.Y., Tsigas E., Joseph G.F., O'Reilly N., Politzer A., Son S., Ngaiza K. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2013, Vol. 122, no. 5, pp. 1122-1131.
133. Roberts J.M., Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.*, 2012, Vol. 2, no. 2, pp. 72-83.
134. Roberts J.M., Lain K.Y. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*, 2002, Vol. 23, no. 5, pp. 359-372.
135. Roberts J.M., Redman C.W. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*, 1993, Vol. 341, no. 8858, pp. 1447-1451.
136. Sabapatha A., Gercel-Taylor C., Taylor D.D. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2006, Vol. 56, no. 5-6, pp. 345-355.
137. Sabatier F., Darmon P., Hugel B., Combes V., Sanmarco M., Velut J.G., Arnoux D., Charpiot P., Freyssinet J.M., Oliver C., Sampol J., Dignat-George F. Type 1 and type 2 diabetic patients display different patterns of cellular microparticles. *Diabetes*, 2002, Vol. 51, no. 9, pp. 2840-2845.
138. Sacks G.P., Studena K., Sargent K., Redman C.W. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, Vol. 179, no. 1, pp. 80-86.
139. Salomon C., Guanzon D., Scholz-Romero K., Longo S., Correa P., Illanes S.E., Rice G.E. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia – potential role of exosomal microRNAs across gestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2017, Vol. 102, no. 9, pp. 3182-3194.
140. Salomon C., Kobayashi M., Ashman K., Sobrevia L., Mitchell M.D., Rice G.E. Hypoxia-induced changes in the bioactivity of cytotrophoblast-derived exosomes. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 11, e79636. doi: 10.1371/journal.pone.0079636.
141. Salomon C., Rice G.E. Role of exosomes in placental homeostasis and pregnancy disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017, Vol. 145, pp. 163-179.
142. Salomon C., Ryan J., Sobrevia L., Kobayashi M., Ashman K., Mitchell M., Rice G.E. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 7, e68451. doi: 10.1371/journal.pone.0068451.
143. Salomon C., Scholz-Romero K., Sarker S., Sweeney E., Kobayashi M., Correa P., Longo S., Duncombe G., Mitchell M.D., Rice G.E., Illanes S.E. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation across gestation. *Diabetes*, 2016, Vol. 65, no. 3, pp. 598-609.
144. Salomon C., Torres M.J., Kobayashi M., Scholz-Romero K., Sobrevia L., Dobierzewska A., Illanes S.E., Mitchell M.D., Rice G.E. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell migration. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 6, e98667. doi: 10.1371/journal.pone.0098667.
145. Sargent I. Microvesicles and pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.*, 2013, Vol. 3, no. 2, p. 58.
146. Schmidt M., Hoffmann B., Beelen D., Gellhaus A., Winterhager E., Kimmig R., Kasimir-Bauer S. Detection of circulating trophoblast particles in peripheral maternal blood in preeclampsia complicated pregnancies. *Hypertens. Pregnancy*, 2008, Vol. 27, no. 2, pp. 131-142.
147. Schmorl G. Pathologisch-anatomische untersuchungen über puerperal-eklampsie (pathological and anatomical examinations of puerperal-eclampsia). Leipzig: FCW Vogel, 1893. 106 p.

148. Schneider H. Characterization of extracellular vesicles in plasma of pregnant women using multicolor flow cytometry and nanoparticle tracking analysis. *Biol. Reprod.*, 2013, Vol. 89, no. 6, p. 152.
149. Schrocksnadel H., Daxenbichler G., Artner E., Steckel-Berger G., Dapunt O. Tumor markers in hypertensive disorders of pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1993, Vol. 35, no. 4, pp. 204-208.
150. Shen F., Wei J., Snowise S., DeSousa J., Stone P., Viall C., Chen Q., Chamley L. Trophoblast debris extruded from preeclamptic placenta activates endothelial cells: a mechanism by which the placenta communicates with the maternal endothelium. *Placenta*, 2014, Vol. 35, no. 10, pp. 839-847.
151. Simak J., Gelderman M.P. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. *Transfus. Med. Rev.*, 2006, Vol. 20, no. 1, pp. 1-26.
152. Smarason A.K., Sargent I.L., Starkey P.M., Redman C.W. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells *in vitro*. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1993, Vol. 100, no. 10, pp. 943-949.
153. Smith N.C., Brush M.G., Luckett S. Preparation of human placental villous surface membrane. *Nature*, 1974, Vol. 252, no. 5481, pp. 302-303.
154. Sokolov D.I., Ovchinnikova O.M., Korenkov D.A., Viknyanschuk A.N., Benken K.A., Onokhin K.V., Selkov S.A. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes. *Transl. Res.*, 2016, Vol. 170, pp. 112-123.
155. Solier C., Aguerre-Girr M., Lenfant F., Campan A., Berrebi A., Rebmann V., Grosse-Wilde H., Le Bouteiller P. Secretion of pro-apoptotic intron 4-retaining soluble HLA-G1 by human villous trophoblast. *Eur. J. Immunol.*, 2002, Vol. 32, no. 12, pp. 3576-3586.
156. Southcombe J., Tannetta D., Redman C., Sargent I. The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 5, e20245. doi: 10.1371/journal.pone.0020245.
157. Stenqvist A.C., Nagaeva O., Baranov V., Mincheva-Nilsson L. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 11, pp. 5515-5523.
158. Stepanian A., Bourguignat L., Hennou S., Coupaye M., Hajage D., Salomon L., Alessi M.C., Msika S., de Prost D. Microparticle increase in severe obesity: not related to metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, Vol. 21, no. 11, pp. 2236-2243.
159. Sukhikh G.T., Ziganshina M.M., Nizyaeva N.V., Kulikova G.V., Volkova J.S., Yarotskaya E.L., Kan N.E., Shchyogolev A.I., Tyutyunnik V.L. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia. *Placenta*, 2016, Vol. 43, pp. 69-76.
160. Tang Y., Liu H., Li H., Peng T., Gu W., Li X. Hypermethylation of the HLA-G promoter is associated with preeclampsia. *Mol. Hum. Reprod.*, 2015, Vol. 21, no. 9, pp. 736-744.
161. Tannetta D., Collett G., Vatish M., Redman C., Sargent I. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles – circulating biopsies reflecting placental health. *Placenta*, 2017, Vol. 52, pp. 134-138.
162. Tannetta D., Dragovic R., Alyahyaei Z., Southcombe J. Extracellular vesicles and reproduction-promotion of successful pregnancy. *Cell. Mol. Immunol.*, 2014, Vol. 11, no. 6, pp. 548-563.
163. Tannetta D., Mackeen M., Kessler B., Sargent I., Redman C. Multi-dimensional protein identification technology analysis of syncytiotrophoblast vesicles released from perfused preeclampsia placentas. *Pregnancy Hypertens.*, 2012, Vol. 2, no. 3, pp. 201-202.
164. Tannetta D., Masliukaite I., Vatish M., Redman C., Sargent I. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.*, 2017, Vol. 119, pp. 98-106.
165. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? *Curr. Hypertens. Rep.*, 2013, Vol. 15, no. 6, pp. 590-599.
166. Tannetta D.S., Dragovic R.A., Gardiner C., Redman C.W., Sargent I.L. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 2, e56754. doi: 10.1371/journal.pone.0056754.
167. Tannetta D.S., Hunt K., Jones C.I., Davidson N., Coxon C.H., Ferguson D., Redman C.W., Gibbins J.M., Sargent I.L., Tucker K.L. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from pre-eclampsia placentas differentially affect platelet function. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 11, e0142538. doi: 10.1371/journal.pone.0142538.
168. Teng Y., Jiang R., Lin Q., Ding C., Ye Z. The relationship between plasma and placental tissue factor, and tissue factor pathway inhibitors in severe pre-eclampsia patients. *Thromb. Res.*, 2010, Vol. 126, no. 1, e41-e45. doi: 10.1016/j.thromres.2010.02.012.
169. Thibault G., Degenne D., Girard A.C., Guillaumin J.M., Lacord M., Bardos P. The inhibitory effect of human syncytiotrophoblast plasma membrane vesicles on *in vitro* lymphocyte proliferation is associated with reduced interleukin 2 receptor expression. *Cell. Immunol.*, 1991, Vol. 138, no. 1, pp. 165-174.
170. Tolosa J.M., Schjenken J.E., Clifton V.L., Vargas A., Barbeau B., Lowry P., Maiti K., Smith R. The endogenous retroviral envelope protein syncytin-1 inhibits LPS/PHA-stimulated cytokine responses in human blood and is sorted into placental exosomes. *Placenta*, 2012, Vol. 33, no. 11, pp. 933-941.
171. Tomas S.Z., Prusac I.K., Roje D., Tadin I. Trophoblast apoptosis in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2011, Vol. 71, no. 4, pp. 250-255.
172. Tong M., Chamley L.W. Placental extracellular vesicles and fetomaternal communication. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015, Vol. 5, no. 3, a023028. doi: 10.1101/cshperspect.a023028.

173. Tramontano A.F., Lyubarova R., Tsiakos J., Palaia T., Deleon J.R., Ragolia L. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.*, 2010, Vol. 2010, 250476. doi: 10.1155/2010/250476.
174. Vanwijk M.J., Svedas E., Boer K., Nieuwland R., Vanbavel E., Kublickiene K.R. Isolated microparticles, but not whole plasma, from women with preeclampsia impair endothelium-dependent relaxation in isolated myometrial arteries from healthy pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, Vol. 187, no. 6, pp. 1686-1693.
175. Vargas A., Zhou S., Ethier-Chiasson M., Flipo D., Lafond J., Gilbert C., Barbeau B. Syncytin proteins incorporated in placenta exosomes are important for cell uptake and show variation in abundance in serum exosomes from patients with preeclampsia. *FASEB J.*, 2014, Vol. 28, no. 8, pp. 3703-3719.
176. von Dadelszen P., Hurst G., Redman C.W. Supernatants from co-cultured endothelial cells and syncytiotrophoblast microvillous membranes activate peripheral blood leukocytes *in vitro*. *Hum. Reprod.*, 1999, Vol. 14, no. 4, pp. 919-924.
177. Wei J., Lau S.Y., Blenkiron C., Chen Q., James J.L., Kleffmann T., Wise M., Stone P.R., Chamley L.W. Trophoblastic debris modifies endothelial cell transcriptome *in vitro*: a mechanism by which fetal cells might control maternal responses to pregnancy. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 30632. doi: 10.1038/srep30632.
178. Yanez-Mo M., Siljander P.R., Andreu Z., Zavec A.B., Borrás F.E., Buzas E.I., Buzas K., Casal E., Cappello F., Carvalho J., Colas E., Cordeiro-da Silva A., Fais S., Falcon-Perez J.M., Ghobrial I.M., Giebel B., Gimona M., Graner M., Gursel I., Gursel M., Heegaard N.H., Hendrix A., Kierulff P., Kokubun K., Kosanovic M., Kralj-Iglic V., Kramer-Albers E.M., Laitinen S., Lasser C., Lener T., Ligeti E., Line A., Lipps G., Llorente A., Lotvall J., Mancek-Keber M., Marcilla A., Mittelbrunn M., Nazarenko I., Nolte-’t Hoen E.N., Nyman T.A., O’Driscoll L., Olivan M., Oliveira C., Pallinger E., Del Portillo H.A., Reventos J., Rigau M., Rohde E., Sammar M., Sanchez-Madrid F., Santarem N., Schallmoser K., Ostendorf M.S., Stoorvogel W., Stukelj R., van der Grein S.G., Vasconcelos M.H., Wauben M.H., De Wever O. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J. Extracell. Vesicles*, 2015, Vol. 4, 27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
179. Zhang X., McGeoch S.C., Johnstone A.M., Holtrop G., Sneddon A.A., MacRury S.M., Megson I.L., Pearson D.W., Abraham P., De Roos B., Lobley G.E., O’Kennedy N. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2014, Vol. 37, no. 4, pp. 455-463.
180. Zhou Y., Damsky C.H., Chiu K., Roberts J.M., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J. Clin. Invest.*, 1993, Vol. 91, no. 3, pp. 950-960.
181. Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J. Clin. Invest.*, 1997, Vol. 99, no. 9, pp. 2152-2164.
182. Ziganshina M.M., Pavlovich S.V., Bovin N.V., Sukhikh G.T. Hyaluronic acid in vascular and immune homeostasis during normal pregnancy and preeclampsia. *Acta Naturae*, 2016, Vol. 8, no. 3, pp. 59-71.

Авторы:

Керкешко Г.О. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Корневский А.В. — д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Соколов Д.И. — д.б.н., доцент, заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Сельков С.А. — д.м.н., профессор, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Kerkeshko G.O., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Cell Interactions, Department of Immunology and Cell Interactions, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Korenevsky A.V., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Cell Interactions, Department of Immunology and Cell Interactions, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Laboratory of Cell Interactions, Department of Immunology and Cell Interactions, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Cell Interactions, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 05.07.2017

Отправлена на доработку 22.10.2017

Принята к печати 28.11.2017

Received 05.07.2017

Revision received 22.10.2017

Accepted 28.11.2017