

## НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

А. А. Фурсов<sup>2</sup>, А. Б. Салмина<sup>1</sup>, А. Г. Соколович<sup>1</sup>, К. Ю. Беляев<sup>2</sup>, А. И. Инжутова<sup>1</sup>,  
Н. А. Малиновская<sup>1</sup>, С. В. Шахмаева<sup>3</sup>, С. В. Михуткина<sup>1</sup>, А. В. Данилович<sup>2</sup>

ГОУ ВПО Красноярская Государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию;  
КГУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск;  
Центральный Военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого, Красногорск

### Pathogenesis of a Systemic Inflammatory Reaction: New Aspect

A. A. Fursov, A. B. Salmina, A. G. Sokolovich, K. Yu. Belyaev, A. I. Inzhutova,  
N. A. Malinovskaya, S. V. Shakhmayeva, S. V. Mikhutkina, A. V. Danilovich

Krasnoyarsk State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development;  
Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk  
A. A. Vishnevsky Central Clinical Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region

Представлен обзор современных данных о патогенезе системной воспалительной реакции (СВР) с точки зрения дисрегуляции мембран-цитоскелетных взаимодействий, клеточной адгезии, высвобождения мембранных микрочастиц и формирования эндотелиальной дисфункции как ключевого фактора в генезе СВР. **Ключевые слова:** СВР, мембранные микрочастицы, блеббинг, селектины, цитокины.

The currently available data on the pathogenesis of a systemic inflammatory reaction (SIR) are reviewed in terms of dysregulation of membrane-cytoskeletal interactions, cellular adhesion, membrane particle release, and development of endothelial dysfunction as a key factor in the genesis of SIR. **Key words:** systemic inflammatory reaction, membrane particles, blebbing, selectines, cytokines.

Системная воспалительная реакция (СВР) встречается при всех острых тяжелых состояниях, таких как тяжелая травма, большие операции, массивная кровопотеря. Наиболее часто СВР развивается при воспалительных процессах генерализованного характера: абдоминальный сепсис, панкреатит и др.

В последние годы зарегистрирован значительный рост числа больных с генерализованными воспалительными реакциями: только в странах Западной Европы ежегодно у более 500000 человек диагностируется сепсис. Это потребовало создания соответствующих протоколов и формуляров для учета и лечения больных с сепсисом. С этой целью в 1991 г. была проведена Согласительная конференция обществ пульмонологов и реаниматологов США «Consensus Conference of American College of Chest Physicians/Society Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)».

До настоящего времени остается не решенной проблема согласованности результатов диагностики и методов оценки клинических проявлений системного воспалительного ответа. Клинические признаки СВР учитываются по максимальному отклонению каждого из отдельных показателей в течение суток. Генерализация воспалительного процесса зависит от таких факторов, как массивность поражения, исходное состояние организма, генетическая предрасположенность, кроме этого возможна ситуация, когда один из элементов противовоспалительной системы становится причиной распространения воспалительного процесса на другие органы.

В последнее время представления о патогенезе СВР существенно преобразились. Хорошо известно, что одним из наиболее важных факторов в формировании СВР является продукция клетками различной природы большого количества биологически активных веществ, таких как фактор некроза

опухолей (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (IL-1, IL-6) [1-4], интерферон, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, эндотелин, колониестимулирующий фактор, простагландины, супероксидные радикалы, оксид азота, кинины, гистамин, тромбоксан A<sub>2</sub>, которые оказывают патогенное влияние на эндотелий, что нарушает микроциркуляцию и увеличивает проницаемость микрососудов [5-7]. В настоящее время известно более 200 медиаторов, принимающих участие в развитии системной воспалительной реакции [1].

Эффекты, вызванные совместным действием токсинов бактерий и провоспалительных медиаторов, формируют системный воспалительный ответ, выраженность которого напрямую зависит от концентрации этих веществ. При небольшом количестве цитокины определяются локально в тканях. Под действием цитокинов активируются макрофаги, Т-лимфоциты, лейкоциты, эндотелиоциты, тромбоциты и стромальные клетки, и начинается острофазовая реакция. В этот период под воздействием активных макрофагов, тромбоцитов на эндотелиальных клетках и клетках периферической крови изменяется экспрессия молекул адгезии, обуславливающих интенсивные межклеточные взаимодействия. Эта фаза развития СВР контролируется провоспалительными медиаторами (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и др.), их антагонистами (IL-4, IL-10, IL-13, растворимыми рецепторами к TNF- $\alpha$  и др.), ими же контролируются процессы иммунной реактивности. В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, развитию моно- и полиорганной дисфункции [4, 7-9].

Воспалительный процесс характеризуется вовлечением в патогенез заболевания всех органов и систем. Кроме некроза клеток, индуцированного действием летальных концентраций токсических агентов, инициируется апоптоз как генетически контролируемый процесс, выступающий в качестве важного компонента гомеостаза многоклеточного организма [9].

Так, разрешение воспаления включает удаление нейтрофилов и моноцитов/макрофагов именно путем индукции апоптоза. При сепсисе наблюдается депрессия продукции противовоспалительных цитокинов при повышении продукции провоспалительных, инактивация моноцитов/макрофагов со снижением экспрессии HLA-DR. Запрограммированная гибель фагоцитирующих клеток в ряде случаев совпадает по времени с запуском СВР. Однако, несмотря на многочисленные исследования, демонстрирующие интенсификацию процесса апоптоза при СВР, имеются и противоположные данные [10, 11]. Например, при сепсисе наблюдается глубокая супрессия апоптоза нейтрофилов. Сходные результаты по ослаблению апоптоза наблюдали и другие авторы: сублетальная генерация свободных радикалов репрограммирует макрофаги на ослабление каспазной активности. Идентифицировано несколько факторов, играющих роль в резистентности нестимулированных макрофагов к апоптозу: снижение экспрессии Fas при дифференцировке моноцитов в макрофаги, повышение экспрессии cFLIP, негативного регулятора FasL-индуцированного апоптоза и индуктора пролиферации и дифференцировки иммунных клеток за счет конкурентного ингибирования каспазы 8, активация NF- $\kappa$ B, обеспечивающего сигналы к выживанию и дифференцировке. Состояние мембранных и цитоскелетных структур в значительной степени отражает характер метаболического, энергетического статуса клетки [12].

Таким образом, в генезе СВР большую роль играют клеточные реакции, реализованные через межклеточные взаимодействия, в числе которых — лейкоцит-эндотелиальные и интерлимфоцитарные взаимодействия, механизмы роллинга и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, кроме того реакция плазматической мембраны лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов в виде бляббинга приводит к образованию и высвобождению мембранных микрочастиц.

Основными посредниками межклеточных взаимодействий являются молекулы клеточной адгезии [4, 5, 12]. Молекулы межклеточной адгезии — это связанные с плазматической мембраной и/или цитоскелетом белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом, а также опосредуют передачу сигнальной информации при таком контакте [13, 14]. Во многих случаях отдельная молекула межклеточной адгезии способна взаимодействовать не с одним, а с несколькими лигандами, для чего служат разные участки связывания.

Определенный аспект в механизме развития межклеточных взаимодействий в норме и при воспалении составляют селектины — семейство адгезивных белков, которые имеют три характерные черты: варибельное число (от 2 до 9) повторов комплемент-регуляторных доменов, домен эпидермального фактора роста (EGF) и N-концевой лектиновый домен. Хорошо охарактеризованы три члена этого семейства: L-селектин, P-селектин и E-селектин, экспрессируемые, преимущественно, на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиоцитах, соответственно. Селектины являются тканевыми лектинами, обладающими средством к конечным остаткам маннозы, для связывания которых требуется присутствие  $\text{Ca}^{2+}$ . Под действием P- и E-селектинов осуществляется частичная задержка лейкоцитов с неполной остановкой на поверхности эндотелия — роллинг. Причем P-селектин обеспечивает начальную стадию, быстрый роллинг лейкоцитов [15], скорость которого начинает замедляться при экспрессии E-селектина.

Растворимый L-селектин, называемый также sCD62L, представляет собой гликопротеин, образующийся в результате распада мембранного предшественника L-селектина, гликопротеина с молекулярной массой 75-80 kDa. L-селектин экспрессируется на лимфоцитах и имеет прямое отношение к их

миграции. Данный белок также представлен на нейтрофилах, моноцитах и других миелоидных клетках. Показано, что L-селектин опосредует эффект «катящихся» нейтрофилов вдоль сосудистой стенки микроциркулярного русла — феномен, который многие исследователи рассматривают как первый «шаг» адгезии лейкоцитов к эндотелию, что, в свою очередь, приводит к их накоплению в зоне воспаления. У пациентов с сепсисом отмечена высокая концентрация sL-селектина в сыворотке. Повреждение эндотелия сосудов, наблюдаемое при генерализованном сепсисе, может быть вызвано ферментами нейтрофилов. Адгезия к эндотелию — предпосылка этого процесса. У пациентов, подвергшихся операции аорто-коронарного шунтирования, может развиваться острое послеоперационное капиллярное кровотечение из-за повреждения эндотелия, вызванного адгезивными нейтрофилами [16].

Растворимый P-селектин, называемый также sCD62P, представляет собой гликопротеин плотных гранул тромбоцитов с молекулярной массой 190 kDa. После стимуляции эндотелия тромбином, гистамином или активными формами кислорода P-селектин транслоцируется на поверхность клетки. Появление P-селектина на поверхности происходит очень быстро и также быстро его уровень снижается до базального. Физиологическая роль P-селектина заключается, скорее всего, в опосредовании адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию в процессе острого воспаления. Он может действовать совместно с E-селектином, осуществляя на местах в ранний период воспаления специфическую адгезию нейтрофилов и моноцитов в участках острого процесса. Растворимая форма P-селектина, найденная в сыворотке и плазме, является продуктом протеолиза и, вероятнее всего, что это растворимый фрагмент, в котором отсутствует трансмембранный участок [15].

Растворимый E-селектин, называемый также sCD62E, представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 115 kDa. Является первой индуцибельной адгезивной молекулой, выявленной на эндотелиальных клетках и характерной только для эндотелия. После стимуляции различными цитокинами (IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) или эндотоксином эндотелиальные клетки синтезируют и экспрессируют E-селектин (15). Поверхностная экспрессия проявляется приблизительно через 1 час и достигает максимума через 4–8 часов, заканчиваясь через 24–48 часов. Клетки, трансфектированные геном E-селектина, экспрессируют его в значительном количестве, приобретая при этом выраженную способность связывать нейтрофилы. Все эти данные указывают на то, что остановка нейтрофилов при участии E-селектина — это первая необходимая стадия их миграции. Циркулирующая форма или растворимый E-селектин (sE-селектин) служит хемотаксическим сигналом для нейтрофилов и дополнительно активирует 32-интегрины — sE-селектин усиливает способность к миграции клеток, несущих эти интегрины [15].

Не менее интересным универсальным феноменом, развивающимся при клеточном повреждении, является образование на клеточной поверхности пузыреподобных выпячиваний (бляббинг) [17, 18]. Поверхностная структура клеток регулируется динамическими взаимодействиями между белками цитоскелета и мембраной [19, 20]. Развитие бляббинга связывают с нарушением мембран-цитоскелетных взаимодействий, окислением функциональных групп мембранных белков и белков цитоскелета, изменением активности протеинкиназ и протеаз, а также нарушением энергетического и ионного гомеостаза в примембранной области клетки [12]. Бляббинг плазматической мембраны развивается, как правило, в начальной стадии клеточного повреждения и носит при этом обратимый характер. Однако он может становиться причиной высвобождения во внеклеточную среду мембранных микрочастиц, обладающих прокоагулянтной и антигенной активностью, что имеет важное патогенетическое значение. В этих процессах ключевыми событиями являются нарушения контактов между актином и миозином, дезагрегация микротрубочек, локальная деполимеризация актина, изменение фосфорилирования белков цитоскелета. Развитие бляббинга определяется способностью

актина цитоскелета полимеризоваться, что контролируется степенью окисления и рибозилирования белка [21]. Возможными последствиями блеббинга являются восстановление исходной структуры мембраны и ее контактов с цитоскелетом, «слушивание» пузырей с поверхности клеток, компартиментализация цитоплазмы и формирование апоптотических телец, а также лизис клетки при образовании крупных пузырей.

Блеббинг отражает локальный энергетический, окислительно-восстановительный и ионный дисбаланс в примембранных доменах клетки. Например, участки, соответствующие инициации и прогрессированию блеббинга в динамике апоптотической гибели нейронов, совпадают с местами примембранной аккумуляции митохондрий и накопления свободного кальция [22–24]. Высокая концентрация ионных каналов в синаптических участках нейронов обеспечивает формирование микродоменов с высокой локальной концентрацией кальция (например, при гиперактивации глутаматных рецепторов в нейронах) [23, 25]. Массивный вход кальция в клетку вызывает дисфункцию митохондрий, снижает их трансмембранный потенциал, что затрудняет генерацию АТФ, необходимой, в том числе, для регуляции кальциевого гомеостаза клетки и взаимодействия белков цитоскелета [26–30]. Разобщение окислительного фосфорилирования приводит к образованию свободных радикалов, дополнительно повреждающих клеточные структуры, которые участвуют в регуляции активности каспаз и окислительной модификации белков-компонентов клеточных сигнальных систем [12].

В настоящее время дополнительную значимость приобретают представления о генезе блеббинга с позиции формирования иммунных синапсов и феномена рафтинга в плазматических мембранах активированных клеток. Так, согласно современным представлениям, между Т-лимфоцитом и антиген-презентирующей клеткой формируется иммунный синапс, что сопровождается изменением физико-химических свойств мембраны [31, 32]. М. Dustin в 2002 г. в своей работе показал, что для образования иммунного синапса в условиях *in vitro* достаточно взаимодействия МНС-пептида и ICAM-1 в искусственном липидном слое. Формирование иммунного синапса *in vivo*, безусловно, гораздо сложнее и осуществляется через рецепторы TCR (Т-клеточные антигенные рецепторы), МНС-пептид и другие белки, находящиеся в везикулах и ассоциированные с цитоскелетом [33]. Предполагается, что ранние сигналы из TCR, которые инициируют полимеризацию актина, могут результировать в мембранные осцилляции, что необходимо для созревания иммунного синапса [4, 34–36]. В пользу возможности мембранного блеббинга при формировании иммунного синапса свидетельствуют обнаруженные в блебах антигены [37].

Блеббинг мембраны лимфоцитов может быть пусковым моментом, модулирующим реакцию всего организма, его различных органов и систем на любое агрессивное воздействие, так как частым исходом блеббинга является образование мембран-высвобожденных микрочастиц, несущих на себе активированные рецепторы, которые являются источником активации эндотелиальных клеток в отдаленных участках кровеносного русла и могут тем самым определять многообразие форм сепсиса [17, 37].

Впервые микрочастицы были описаны в 1967 г., когда Р. Wolf сообщил о тромбоцитарных мембранных фрагментах в человеческой плазме [38]. Он назвал эти фрагменты «тромбоцитарной пылью». Эта «пыль» содержала пузырьки, меньше, чем 0,1 мкм в диаметре, которые усилили коагуляцию. В прошлые десятилетия стало очевидно, что различные типы клеток могут образовывать микрочастицы и что эти микрочастицы являются не только результатом клеточных процессов, но сами могут быть активно вовлечены в физиологические и патофизиологические процессы [39].

Моноциты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и клетки гладкой мускулатуры в артериях образуют микрочастицы после активации бактериальным липополисахаридом, TNF- $\alpha$ , IL-1, комплексом C5b-9 или гипероксией [40]. Процесс образования микрочастиц начинается в пределах нескольких минут после воздействия агониста [41].

Микрочастицы имеют мембранные антигены, которые являются определенными для «родительской клетки». Эти антигены идентификации всегда присутствуют на поверхности клетки, независимо от механизма образования микрочастицы, апоптоза или блеббинга родительской клетки, и позволяют определить их клеточный источник, например, CD4 будет определяться на микрочастицах от клеток Т-хелпера [43]. Мембрана микрочастицы может также содержать активированные молекулы, которые появились на поверхности клетки при блеббинге или апоптозе [44]. Например, активированные культурные эндотелиальные клетки высвобождают микрочастицы, имеющие на своей поверхности Е-селектин [39].

Процессы, в которых микрочастицы играют важную роль (воспаление, коагуляция, эндотелиальная дисфункция), характерны для СВР. Теоретически, микрочастицы могут иметь различные патофизиологические функции, а именно, транспорт мембранных компонентов от родительской клетки до других клеток и прямая активация воспаления, коагуляции или развитие сосудистой дисфункции. Коль скоро высвобождение микрочастиц может быть вызвано цитокинами, такими, как интерлейкины или фактор некроза опухолей, логично предположить, что генерализация воспалительного процесса будет сопровождаться увеличением количества мембран-высвобожденных микрочастиц и нарастанием выраженности эффектов их взаимодействия с клетками-мишенями. Так, для тромбоцитарных микрочастиц определено несколько клеточных мишеней: эндотелиоциты, лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, лейкоциты и тромбоциты. В свою очередь, активированные лимфоциты выделяют факторы, активирующие тромбоциты. Например, факторы активации тромбоцитов, эластаза и катепсин G, вызывают активацию и аккумуляцию тромбоцитов. Активация лейкоцитов посредством тромбоцитарных или эндотелиоцитарных высвобожденных микрочастиц имеет существенное значение не только в гиперкоагуляции, но и в воспалительном повреждении органа [44–50].

С другой стороны, активация лимфоцитарного звена иммунитета в ответ на действие повреждающих агентов или через влияние высвобожденных активных тромбоцитарных и эндотелиоцитарных микрочастиц приводит к образованию на поверхности мембраны лимфоцитов микропузырьков, содержащих прокоагулянтные и провоспалительные компоненты и высвобождающихся по мере активации клетки [51–53]. Образование микрочастиц в ходе указанной активации клетки или апоптоза начинается с экстернализации фосфатидилсерина на поверхности лимфоцита, что дает дополнительный прокоагулянтный сигнал. Предполагается, что мембранные микрочастицы являются посредниками передачи повреждающих сигналов на другие клетки нелимфоцитарного звена. В частности, действие микрочастиц на эндотелиальную клетку может сопровождаться нарушением образования оксида азота и извращением простагландинового пути. Для высвобожденных апоптотических микрочастиц — апоптотических телец — известна возможность содержания в них ядерных антигенов, презентация последних играет существенную роль в активации иммунного звена [12, 54].

Все это свидетельствует в пользу того, что образовавшиеся микрочастицы, независимо от инициирующего сигнала, приводят к усугублению эндотелиальной дисфункции и формированию повреждения сосудистой стенки.

Таким образом, блеббинг клеток крови и/или эндотелиоцитов с последующим образованием мембран-высвобожденных микрочастиц играет ключевую роль в генезе эндотелиальной дисфункции. Мембран-высвобожденные микрочастицы в биологических жидкостях, образуемые в результате активации клетки или апоптоза, обладают мультифункциональными биоэффектами, будучи вовлеченными в модуляцию физиологических и типовых патологических процессов, в том числе СВР.

Очевидно, что разработка методов диагностики и prognostической оценки СВР, базирующихся на регистрации мембран-высвобожденных микрочастиц с идентификацией их субпопуляций и спектра экспрессируемых антигенов, будет актуальной для оптимизации протоколов диагностики и лечения СВР.

## Литература

1. Мороз В. В., Лукач В. Н., Шифман Е. М. и др. Сепсис. Петрозаводск: ИнтелТек; 2004.
2. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина; 1996.
3. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Хорева М. В., Соколова Е. В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: Медицина; 2001.
4. Ярили А. А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999.
5. Гаши Ю. М., Леонович С. И., Завада Н. В. и соавт. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. Минск: ООО Юнипресс; 2001.
6. Картюк В. Б., Черняк В. С., Шубич Б. Г. Лабораторный мониторинг состояния нитрооксидергической вазорелаксации при субарахноидальном кровотоке. Клинич. лаб. диагностика 2000; 5: 16–18.
7. Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. М.: Медицина; 2000.
8. Куцый М. П., Кузнецова Е. А., Газиев Л. И. Участие протеаз в апоптозе. Биохимия 1999; 64 (2): 149–163.
9. Соринсон С. Н. Сепсис. Этиология, патогенез, клиника, диагностика. Н.Новгород: НГМА; 2000.
10. Бочоришвили В. Г. О патогенезе условно-патогенных инфекций и значение этой концепции для ранней диагностики острого сепсиса. Нижегородск. мед. журн. 1993; 2: 52–56.
11. Егорова А. Б., Успенская Ю. А., Михуткина С. В. и соавт. Повреждение цитоскелета и клеточных мембран при апоптозе. Успехи современной биологии 2001; 121 (5): 502–510.
12. Молчанова Л. В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии. Общая реаниматология 2005; 1 (1): 54–59.
13. Молчанова Л. В., Мороз В. В. Молекулярные аспекты полиорганной неостаточности: молекулы адгезии (обзор литературы) Новости науки и техники. Серия Медицина. ВИРИТИ РАН 1999; 2: 10–17.
14. Carlos T. M., Harlan J. M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 1994; 84 (7): 2068–2101.
15. Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F. Selectin neutransization: Does it make biological sense? Crit. Care Med. 1999; 27 (8): 2050–2053.
16. Ваширина Г. В., Сергеева Т. В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2002; 4 (3): 1–20.
17. Shiratsuchi A., Mori T., Nakanishi Y. Independence of plasma membrane blebbing from other biochemical and biological characteristics of apoptotic cells. J. Biochem. 2002; 132: 381–386.
18. Rosado J. A., Sage S. O. Topical review the actin cytoskeleton in store-mediated calcium entry. J. Physiology 2000; 526 (2): 221–229.
19. Sechi A. S., Wehland J. The actin cytoskeleton and plasma membrane connection: PtdIns(4,5)P(2) influences cytoskeletal protein activity at the plasma membrane. J. Cell. Science 2000; 113 (21): 3685–3695.
20. Rochelle R., Torgerson M.A. McNiven. The actin-myosin cytoskeleton mediates reversible agonist-induced membrane blebbing. J. Cell. Science 1998; 111: 2911–2922.
21. Bergmann F., Keller U.B. Impact of mitochondria inhibition on excitability and cytosolic  $Ca^{2+}$  levels in brainstem motoneurons from mouse. J. Physiol. 2003; 555: 45–59.
22. Alano C. C., Ying W., Swanson R. A. Poly(ADP-ribose) polymerase-1-mediated cell death in astrocytes requires NAD<sup>+</sup> depletion and mitochondrial permeability transition. J. Biol. Chem. 2004; 279 (18): 18895–18902.
23. Di Lisa F., Bernardi P. Mitochondrial function as a determinant of recovery or death in cell response to injury. Mol. Cell. Biochem. 1998; 184: 379–391.
24. Dogan S., Deshpande D. A., Kamman M. S. et al. Changes in CD38 expression and ADP-ribosyl cyclase activity in rat myometrium during pregnancy: influence of sex steroid hormones. Biol. Reprod. 2004; 71: 97–103.
25. Duchon M. R. Contributions of mitochondria to animal physiology: from homeostatic sensor to calcium signalling and cell death. J. Physiology 1999; 516 (1): 1–17.
26. Enrique J., Alonso R., Alcalde M. et al. Calcium Influx through receptor-operated channel induces mitochondria-triggered. J. Biol. Chem. 2003; 278 (16): 14134–14145.
27. Ermak G., Davies K.J. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. Mol. Immunol. 2002; 38 (10): 713–721.
28. Parekh A. Store-operated  $Ca^{2+}$  entry: dynamic interplay between endoplasmic reticulum, mitochondria and plasma membrane. J. Physiol. 2003; 547 (2): 333–348.
29. Pozzan T., Rizzuto R. The renaissance of mitochondrial calcium transport. Eur. J. Biochem. 2000; 267: 5269–5273.
30. Smaili S. S., Hsu Y. T., Carvalho A. C. et al. Mitochondria, calcium and pro-apoptotic proteins as mediators in cell death signaling. Braz. J. Med. Biol. Res. 2003; 36 (2): 183–190.
31. Lee K., Amy D. T cell signaling precedes immunological synapse formation. Science 2002; 295: 1539–1542.
32. Dustin M. L. The immunological synapse. Arthritis Res. 2002; 4 (1 3): 119–125.
33. Dustin M. L. Membrane domains and the immunological synapse: keeping T cells resting and ready. J. Clin. Invest. 2002; 109 (2): 155–160.
34. Dustin M. L., Cooper J. A. The immunological synapse and the actin cytoskeleton: molecular hardware for T cell signalling. Nat. Immunol. 2000; 1: 23–29.
35. Dykstra M., Cherukuri A., Pierce S. K. Rafts and synapses in the spatial organization of immune cell signaling receptors. J. Leukocyte Biology 2001; 70: 699–707.
36. Bezakova G., Ruegg M. A. New insights into the roles of agrin. Nat. Rev. Mol. Cell. Biology 2003; 4: 295–309.
37. Salmina A. B., Salmin V. V., Fursov A. A. et al. Tissue autofluorescence in anoxia and acute inflammation. Abstract of the eleventh international symposium of the Japan-Russian medical exchange 2004; 11: 300.
38. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. Br. J. Haematol. 1967; 13 (3): 269–288.
39. Marja J., VanWijk E., VanBavel A. et al. Microparticles in cardiovascular diseases. Cardiovasc. Research 2003; 59: 277–287.
40. Satta N., Toti F., Feugeas O. et al. Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide. J. Immunol. 1994; 153 (7): 3245–3255.
41. Gilbert G. E., Sims P.J., Wiedmer T. et al. Platelet-derived microparticles express high affinity receptors for factor VIII. J. Biol. Chem. 1991; 266 (26): 17261–17268.
42. Aupeix K., Hugel B., Martin T. et al. The significance of shed membrane particles during programmed cell death *in vitro*, and *in vivo*, in HIV-1 infection. J. Clin. Invest. 1997; 99 (7): 1546–1554.
43. Combes V., Simon A. C., Grau G. E. et al. *In vitro* generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. J. Clin. Invest. 1999; 104 (1): 93–102.
44. Мусеева О. М., Лясникова Е. А., Семенова Е. Г. и др. Трансформирующий фактор- beta 1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертензивной болезни. Артериальная гипертензия 2003; 9 (1): 20–23.
45. Mallat Z., Hugel B., Ohan J. et al. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques. J. Circulation 1999; 99: 348–353.
46. Huber J., Vales A., Mitulovic G. et al. Oxidized membrane vesicles and blebs from apoptotic cells contain biologically active oxidized phospholipids that induce monocyte-endothelial interactions. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2002; 22: 101–102.
47. Makin A., Silverman S. H., Lip G. Y. H. Peripheral vascular disease and Virchow's triad for thrombogenesis. Q. J. Med. 2002; 95: 199–210.
48. Lip G. Y. H. Hypertension, platelets and the endothelium: the thrombotic paradox of hypertension (or Birmingham paradox) revisited. Hypertension. J. Amer. Heart Association 2003; 41 (2): 199–200.
49. Preston R. A., Jy W., Preston J. R. A. et al. Effects of severe hypertension on endothelial and platelet microparticles. Hypertension 2003; 41: 211–213.
50. Martinez M.C., Tesse A., Zobair F. et al. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005; 288: 1004–1009.
51. Barry O. P., Praticò D., Savani R. C. et al. Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. J. Clin. Invest. 1998; 102 (1): 136–144.
52. Hilbert T., Gläser D., Schmidt V. et al. Short-term exercise and platelet activity, sensitivity to agonist, and platelet-leukocyte conjugate formation. Platelets 2003; 14: 67–74.
53. Brodsky S.V., Zhang F., Nasjletti A. et al. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function *in vitro*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004; 286: 1910–1915.
54. Лыскова М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. Цитокины и воспаление 2004; 3: 48–53.

Поступила 08. 06. 07