

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 57.017.35

НЕКОДИРУЮЩИЕ МАЛЫЕ РНК АПОПТОЗНЫХ ТЕЛ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

Е. А. Захаров^{1,2}, Н. В. Буркова^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский иссле-
довательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Захаров Евгений Александрович,
ГБОУ ВПО «СПбГХФА» Минздрава
России, ул. проф. Попова, д. 14, Санкт-
Петербург, Россия, 197376.
Тел.: +7(812)234-19-42.
E-mail: zh486@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
05.05.15 и принята к печати 08.06.15.

Резюме

Необходимость утилизации продуктов клеточной гибели не является единственным ответом орга-
низма/ткани на повреждение. Изменение локального окружения клеток в процессе клеточной гибели
может и должно служить стимулом к регенерации повреждения. Механизмы регенерации, возникающей
в качестве ответа на повреждение или клеточную смерть, ещё не полностью изучены. Рассмотрена воз-
можность влияния различных продуктов апоптоза на регенерацию повреждений.

Ключевые слова: апоптоз, апоптозные тела, миРНК, внеклеточные везикулы, клеточная гибель.

Для цитирования: Захаров Е. А., Буркова Н. В. Некодирующие малые РНК апоптозных тел и регенерация тканей. Транс-
ляционная медицина. 2015;2(4):5–13.

INVOLVMENT OF APOPTOTIC BODIES NON CODING RNA IN TISSUE REGENERATION

Е. А. Zakharov^{1,2}, N. V. Burkova^{1,2}

¹ St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
St. Petersburg, Russia

² Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Eugeny A. Zakharov,
St. Petersburg State Chemical-Pharma-
ceutical Academy, 14 Prof. Popova str.,
St Petersburg, Russia, 197376.
Phone: +7(812)234-19-42.
E-mail: zh486@inbox.ru

Abstract.

Necessity of cell death product utilization is not only response to organism or tissue injury. Alterations of local microenvironment due to apoptosis have to stimulate the tissue or organ regeneration. A mechanism of regeneration that occurs in response of injury now is not clearly elucidated. This article discussing about apoptotic products and its possible effects on injury regeneration.

Keywords: apoptosis, apoptotic bodies, miRNA, extracellular vesicles, cell death.

For citation: Zakharov EA, Burkova NV. Involvement of apoptotic bodies non coding rna in tissue regeneration cardiac stem cells in the rat. Translational Medicine. 2015;2(4):5–13.

Введение

Восстановление функции тканей и органов происходит несколькими способами, зависящими от типа повреждения и вида ткани организма. Восстановление функции возможно за счёт гипертрофии/гиперплазии функциональных клеток. Наиболее продуктивным является как полное восстановление функций, соответствующих здоровому органу или ткани, так и компенсация нарушенной функции. Восстановлению функций в любой форме должно предшествовать полное удаление продуктов распада и повреждения ткани с последующим замещением участков некроза и/или апоптоза здоровыми клетками. Чтобы процессы репарации прошли успешно, необходимо восстановить повреждённые трофические функции и микрососудистое русло (неоангиогенез). Совместно с этим процессом (или вслед за ним) может происходить восстановление функций повреждённой ткани.

Межклеточная коммуникация

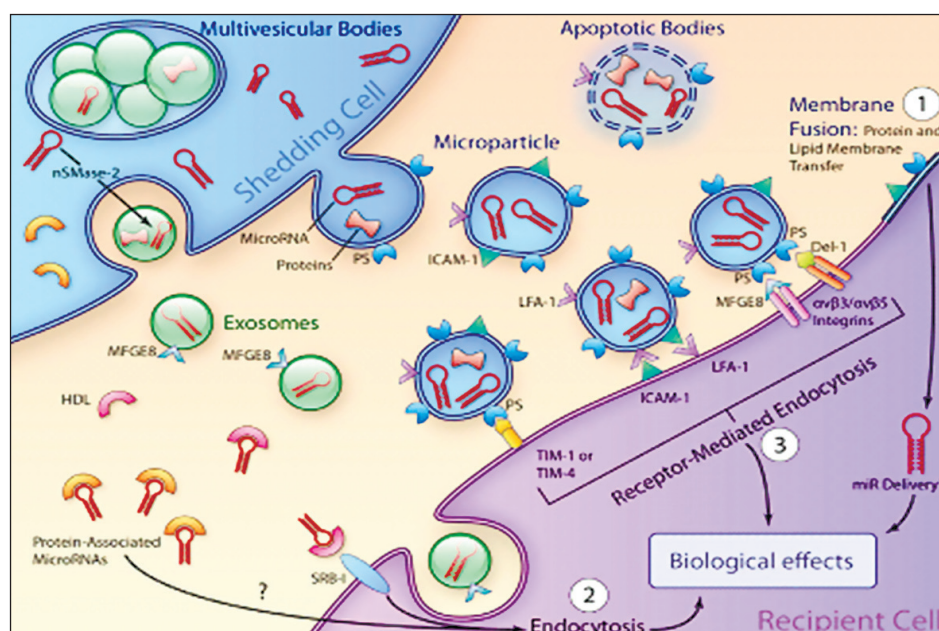
В восстановлении тканей после повреждения участвуют мезенхимные и резидентные стволовые

клетки различного происхождения. Их способность к присутствию и фиксации в зоне повреждения зависит от химических, биологических и физиологических свойств ткани, а также различных сигналов, указывающих данным клеткам как на саму зону повреждения, так и на необходимость трансформации и дифференцировки в необходимый тип клеток. Сигнальные пути, которые приводят к активации этих функций, могут быть запущены не только факторами клеточного окружения, но и остаточными биологически активными компонентами клеток, погибших в месте повреждения. Единоразово высвобождённые микрочастицы и апоптозные тела попадают в клетку реципиента и могут переносить информацию (микроРНК, белки и т. д.), при помощи слияния мембраны, эндоцитоза или рецептор-зависимого связывания (Рис. 1).

Роль внеклеточных везикул в межклеточном взаимодействии

В последнее время различные исследования помогли осознать, что взаимодействие клеток и перенос сигналов между ними выполняется не только

Рисунок 1. Механизмы, задействующие экстравезикулы в межклеточной коммуникации (Loyer X, Vion AC, Tedgui A, Boulanger CM., 2014)



посредством химических и биологических молекул, но и при помощи весьма сложных структур, имеющих в своём составе весьма разнородные элементы, вплоть до клеточных органелл [1]. Такие структуры объединены в понятие «внеклеточные везикулы» (ВнВ). Их роль в межклеточной коммуникации оказалась значительной — они могут отвечать не только за простой перенос веществ, но и за собственно межклеточное взаимодействие, перенос информации между клетками и вызывать различные реакции клеток в ответ на данную информацию, которая может быть представлена, например, различными некодирующими РНК. По механизму образования и секреции внеклеточные везикулы (ВнВ, extracellular vesicles, EV) подразделяют на несколько типов — экзосомы, микровезикулы и апоптозные тела. Экзосомы (диаметр 40–100 нм) образуются эндолизосомальным путём. Они аккумулируются в мультивезикулярных тельцах и высвобождаются из клетки посредством их слияния с клеточной мембраной. Полагают, что экзосомы содержат специфические поверхностные маркеры, в частности — TSG101 и флотилин, которые и определяют принадлежность этих микрочастиц к классу экзосом [2].

Микровезикулы больше по размерам (100–1000 нм) и формируются через отпочковывание (выпячивание) от клеточной мембраны. Поэтому они содержат большое количество фосфатидилсерина родительской мембраны [3]. Экзосомы и микровезикулы включают клеточные компоненты (мембранные белки, матричные РНК, а также микроРНК, малые интерферирующие РНК и другие

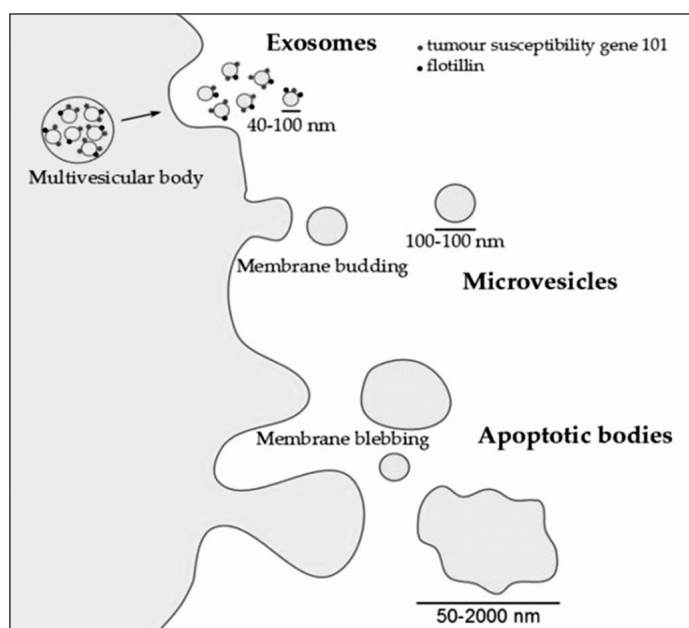
некодирующие РНК), способные осуществлять межклеточную коммуникацию с соседними и отдалёнными клетками.

Апоптозные тела (50–2000 нм) образуются на заключительном этапе программируемой гибели клетки. Они содержат клеточные органеллы, некодирующие РНК, специфичные для ядра (Рис. 2). В отличие от остальных внеклеточных везикул, апоптозные тела включают ядерную фракцию (хроматин, ДНК и прочие продукты фрагментации ядра).

В литературе описана характеристика содержимого внеклеточных везикул, высвобождаемых опухолевыми клетками, клетками иммунной и нервной систем. Значительное число работ фокусируются на содержащихся в них некодирующих, частично на малых интерферирующих РНК (миРНК) [1]. Loyer с соавторами отмечает, что в некоторых исследованиях также было показано, что профиль миРНК ВнВ не репрезентативен относительно профиля миРНК исходной (родительской) клетки, что может говорить в пользу возможности селективного экспорта определённых миРНК во внеклеточные везикулы. Межклеточная коммуникация через перенос миРНК внеклеточными везикулами может быть наиболее эффективным способом доставки информации для микроокружения, так как липопротеины и внеклеточные везикулы, найденные в плазме, охватывают своим «информационным воздействием» множество отдалённых тканей.

Определённые миРНК присутствуют в ВнВ, но не детектируются в исходных (родительских по отношению к ним) опухолевых клетках. Это

Рисунок 2. Виды внеклеточных везикул (Loyer X, Vion AC, Tedgui A, Boulanger CM., 2014)



подтверждает, что данные миРНК могут транскрибироваться специфически для транспорта в ВнВ. К настоящему моменту неизвестно, могут ли сходные процессы селективного транспорта миРНК во внеклеточные везикулы происходить в различных клетках сердечно-сосудистой системы.

На первичной культуре взрослых кардиомиоцитов выявлены экзосомы, высвобождаемые кардиомиоцитами крысы. ВнВ высвобождались клетками в норме, но их выход увеличивался втрое (измерение по активности ацетилхолинэстеразы) в ответ на краткую гипоксию. Компонентом этих внеклеточных везикул являлся HSP60, ранее не обнаруженный в ВнВ из других типов клеток, в дополнение к ранее описанному маркеру HSC70 и HSP90 [4]. Также описано высвобождение ВнВ, содержащих TNF- α в ответ на гипоксию [5].

В неонатальных кардиомиоцитах крысы гипоксия индуцировала увеличение TNF- α мРНК в клетке и вызывала высвобождение 26 кДа трансмембранной формы TNF- α в CD36⁺ внеклеточных везикулах. Воздействие этих ВнВ на кардиомиоциты вызывало апоптоз. Авторы полагают, что, хотя TNF- α в норме не продуцируется в сердце, кардиомиоциты могут продуцировать его, когда подвергаются стрессу, упаковывая его в ВнВ и, таким образом, вызывая апоптоз в соседних клетках. Следовательно, перенос TNF- α посредством ВнВ может обеспечивать (производить) механизм, через который подвергнутые стрессовому воздействию клетки принимают участие в передаче воспалительного ответа.

Перенос информации внеклеточными везикулами

Белковый состав ВнВ является комплексной молекулярной сигнатурой типа клеточной активации, переключающий их высвобождение. ВнВ могут нести специфические липиды, мРНК и микроРНК. Будучи чем-то более, чем просто окружённое мембраной пространство, везикулы могут нести биологическую информацию для целевой клетки. Сами по себе они могут рассматриваться как межклеточные посредники (переносчики), а не только как биомаркеры клеточного повреждения или активации. Несколько исследований *in vitro* доказали, что ВнВ могут переносить информацию к клетке-реципиенту, но ещё мало известно об этих механизмах *in vivo*.

Воспаление активирует выход ВнВ, которые могут инициировать положительную обратную связь путём их стимулирующего эффекта на взаимодействие «клетка-клетка», экспрессию молекул адгезии или выход цитокинов. Получаемые

из микрочастиц арахидоновая кислота, окисленные фосфолипиды или хемокины могут способствовать увеличению способности лейкоцитов к адгезии. Показано *in vitro*, что тромбоцитарные микрочастицы способствуют превращению резидентных макрофагов в специализированные фагоциты.

По большей части перенос биологической информации внеклеточными везикулами происходит в области близкого соседства к месту её происхождения. Например, перенос miR-143/miR-145 из эндотелиальных клеток в сосудистые гладкомышечные клетки происходит на близком расстоянии от клеточной стенки. Если допустить, что эндотелиальные ВнВ, несущие миРНК, высвобождаются как с люминальной, так и с апикальной стороны, то возникает вопрос о том, какова будет пропорция ВнВ, содержащих miR-143/miR-145 и высвобожденных в циркуляцию, по сравнению с теми ВнВ, что были высвобождены в сторону сосудистых гладкомышечных клеток. Напряжение сдвига (shear stress) происходит с люминальной стороны эндотелиальных клеток, что приводит к предположению, что большое количество ВнВ содержит эти миРНК, которые могут поступать в кровотоки. Этот факт подтверждается и тем, что уровень циркуляции miR-145 определяется в плазме человека.

Более того, экзосомы, обогащённые кардиомиоцитарной миРНК, были найдены в моче [1]. Все результаты открывают возможности «дальнедействующих» эффектов ВнВ, присутствующих в плазме.

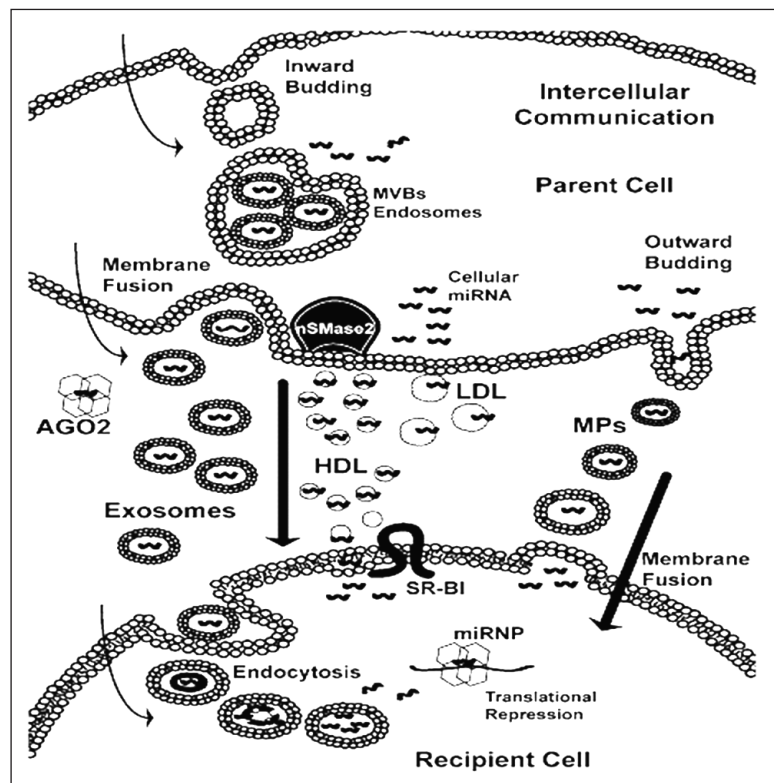
Как показано на рисунке 3, секретлируемые миРНК транспортируются во внеклеточные носители и переносятся к клетке-реципиенту, где они изменяют экспрессию генов. Экзосомы (производные плазматической мембраны) высвобождаются из клетки в качестве эндосом, содержащих т.н. «мультивезикулярные тела» (MVB), которые сливаются с плазматической мембраной. Микрочастицы (MPs) высвобождаются из плазматической мембраны, отпочковываясь с наружной стороны. Нейтральная сфингомиелиназа 2 регулирует высвобождение внеклеточной миРНК. Экзосомы и MPs доставляют внеклеточную миРНК посредством эндоцитоза и слияния мембран.

Клеточный экспорт миРНК

Межклеточная коммуникация базируется на 3-х критически важных процессах:

1) миРНК должна селективно и активно секретироваться из клетки и упаковываться в соответствующие носители.

Рисунок 3. Схема межклеточного микроРНК (миРНК) взаимодействия (Reinier BA., Kasey VC., 2013)



2) миРНК должна быть защищена от циркулирующих РНКаз и переноситься в целевые клетки или рецептор-специфичные клетки-реципиенты.

3) миРНК должны сохранять способность распознавания и репрессии целевой мРНК в клетке-реципиенте.

Пока неизвестно, как миРНК селективно экспортируется, но многие исследования подтверждают, что процесс селективен и регулируется, так как миРНК только экспортируется, но не попадает обратно в родительскую по отношению к ним клетку. Специфические сигнальные пути, регулирующие высвобождение миРНК из клетки, еще не найдены [6].

Перенос функциональных миРНК

Общая сигнатура миРНК плазмы составлена из отдельных подклассов носителей миРНК: везикулы, производные от плазматической мембраны, липопротеины и рибонуклеопротеиновые комплексы. Эндогенный транспорт миРНК впервые выявлен при обнаружении апоптозных тел, транспортирующих функциональную miR-126 к клеткам-мишеням. Меньшие везикулы (экзосомы) были задействованы в транспорте функциональной miRNA в растениях, инфицированных вирусом Эпштейн-Барра, секретирующих экзосомы, содержащие вирусные миРНК, изменяющие целевые гены в дендритных клетках-мишенях. Экзогенное миРНК нацеливание

сразу было определено исходя из генной регуляции миРНК [6].

Клеточный экспорт микроРНК

На данный момент известно, что микрочастицы могут транспортировать miR-150 к эндотелиальным клеткам-реципиентам, усиливая способность к миграции. Эти и последующие исследования идентифицировали новую, основанную на миРНК, коммуникационную сеть между воспалительными клетками и сосудистым эндотелием. Предполагается, что внеклеточная миРНК, в первую очередь, направлена на опосредование генной регуляции среди клеток микроокружения. По этой оценке, субинтимальное воспаление и атеросклеротические повреждения, которые скрывают сложное, мультиклеточное микроокружение, может быть связующим звеном сигналов, основанных на миРНК. Множественные исследования доказывают, что эндотелиальные клетки являются чрезвычайно действенными клетками-реципиентами в процессе переноса миРНК. Однако, недавние исследования продемонстрировали, что эндотелиальные клетки также секретируют внеклеточную миРНК — везикулы, порождённые из стимулированных эндотелиальных клеток. Показан перенос miR-143/miR-145 и изменение фенотипа гладкомышечных сосудистых клеток [6].

Апоптоз, как начало сигнальной цепи регенерации

Формирование апоптозных тел представляет собой фазный процесс. В начальной фазе необратимой стадии апоптоза на поверхности мембраны клетки начинают формироваться «апоптозные пузырьки», в которые перемещается эндоплазматический ретикулум (ЭПР). Этот процесс является активным и осуществляется с помощью белков цитоскелета, в частности актина [7]. В последующем, апоптозные пузырьки отделяются от клетки и превращаются в микровезикулы, называемые «апоптозными телами». Обработанные анизомицином апоптозные клетки (определённые по морфологии хроматина) демонстрировали поздние апоптозные пузырьки, с преимуществом таковых, так же сильно окрашиваемых на кортикальный ЭПР. Латрункулин А разрушал организацию актина, без отделения клеток от подложки, и лишь несколько клеток показывали образование поздних пузырьков из кортикального ЭПР. Это подтверждает, что актин требуется для формирования пузырьков, а не просто для перемещения ЭПР в пузырьки.

Формирование поздней фазы апоптозных пузырьков включает перераспределение ЭПР и хроматина в виде активного процесса, который нуждается в каспазе-6. Для возникновения таких пузырьков также требуется интактный актиновый цитоскелет, активный миозин II и поддержание массива микротрубочек.

Поздние пузырьки представляют собой формирование, активно накапливающее хроматин. Формирование пузырьков зависит от активации лёгкой цепи миозина [8] посредством фосфорилирования, прямо или опосредованно (Rho-активируемой киназой, Rho-activated kinase, ROCK-I), которая изменяет своё состояние расщеплением в постоянно активную форму каспазами [9,10].

Также были исследованы возможности вхождения хроматина отдельно или в комбинации с другими клеточными компонентами. Клетки HeLa содержат чётко определяемые поздние пузырьки, показывающие, что каждая из этих структур содержит внешний слой мембраны (cortical membrane layer), окрашиваемый на KDEL рецептор, маркер ЭПР. И наоборот, митохондрии, лизосомы и апоптотические фрагменты аппарата Гольджи не попадают в поздние пузырьки в подавляющем большинстве случаев. В связи с этим, даже на столь поздних стадиях апоптоза, перемещение ЭПР и хроматина с самого начала образования пузырьков является селективным, избирательным и регулируемым.

Продукты апоптоза

Влияние различных факторов на процесс апоптоза и обратимость его стадий подробно изучено: описаны белки, участвующие в апоптозе, их взаимодействие и последовательность событий в процессе программируемой гибели клетки [11]. Но ещё не полностью изучены процессы перераспределения клеточного вещества между формирующимися пузырьками, образующимися из наружной мембраны, которые, отделившись от общего массива апоптозной клетки, становятся т.н. апоптозными телами. Апоптозные тела (АпТ) являются одними из наиболее характерных и неотъемлемых продуктов апоптоза и содержат в себе различные вполне активные составляющие, такие как ДНК, РНК, различные белки (в том числе и гистоны), окруженные клеточной мембраной. В то же время, такие белки, как цитохром C, HSP 70, p53, ламинин В и некоторые другие не найдены в составе апоптозных тел [12].

Биологическая активность в апоптозных телах (транскрипция и синтез белка) может поддерживаться даже при завершении апоптотического процесса [13]. Таким образом, можно считать, что апоптозные тела являются не просто «клеточными останками», подлежащими утилизации, а являются активными участниками различных процессов ещё и на межклеточном уровне, представляя собой полноценные активные элементы клеточного окружения, наряду с другими участниками межклеточного взаимодействия.

Мишени продуктов апоптоза, стимуляция регенерации

Программируемая гибель клеток должна служить не только способом безопасной для организма утилизации продуктов распада, но и сигналом для окружающих клеток о повреждениях в близлежащей ткани. Особую роль в этом процессе отводят резидентным стволовым клеткам, т.н. клеткам-предшественникам (РСК), проявляющим способность к пролиферации, но уже не способным к дифференцировке в клетки тканей, не свойственных органу, в котором они расположены. Можно предположить, что апоптоз является основным стимулом именно для РСК, в то время как стволовые клетки, приходящие в места повреждения из кровотока или иных источников, предпочтительнее дифференцируются в т.н. «инфраструктурные» типы клеток, способствующие, в частности, трофической и иным вспомогательным функциям, формируя кровеносные сосуды, соединительную ткань и т.д. Постнатальный костный мозг содержит подтипы клеток-предшественников, которые имеют способ-

ность мигрировать в периферическую циркуляцию и дифференцироваться во взрослые эндотелиальные клетки. В связи с этим, данные клетки названы эндотелиальными клетками-предшественниками (EPCs). В основном, EPCs характеризуются экспрессией трёх маркеров — CD133, CD34 и рецептором фактора роста сосудистого эндотелия-2 (VEGFR-2). В течение дифференцировки EPCs, очевидно, теряют CD133 и начинают экспрессировать CD31, сосудистый эндотелиальный кадгерин и фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor). Представляется, что EPCs участвуют в восстановлении эндотелия и неоваскуляризации ишемизированных органов [14].

Известно, что продукты апоптоза могут оказывать существенное влияние на различные аспекты жизнедеятельности окружающих клеток [15]. Наибольшее количество данных относится, в основном, к клеткам различных эпителиев. Можно предположить, что данное явление может наблюдаться и в других тканях и органах.

Ранее было установлено, что локальная инициация в ткани программированной гибели приводит к целевой миграции мезенхимных стволовых клеток из крови в место апоптотического воздействия [16,17]. Влияние, оказываемое продуктами апоптоза, в частности, апоптотическими телами, выражается в их участии в процессах пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников различного генеза, таких как эндотелиальные клетки-предшественники.

Влияние апоптоза и его продуктов на пролиферацию клеток и регенерацию в целом можно рассматривать как многофакторный процесс, характеризующийся высвобождением сигнальных молекул, привлечением и целевой миграцией мезенхимных стволовых клеток, воздействие на пролиферацию резидентных клеток-предшественников и передачей сигнала путём поглощения продуктов апоптоза, в том числе и окружающими клетками. При этом следует разделять это влияние на миграционно-привлекающее и собственно стимулирующее к восстановлению. Процессы, происходящие в ткани, представляются следующими: привлечённые из циркуляции стволовые клетки сами по себе хоть и не участвуют в регенерации, но играют важную роль в стимуляции необходимых процессов путём высвобождения различных факторов и сигнальных молекул. Резидентные клетки-предшественники, получив специфический сигнал о повреждении, должны начать интенсивную миграцию в место повреждения и деление с последующей дифференцировкой в функциональные клетки репарируемой ткани. Вместе с тем, в очаге повреждения необхо-

димо создание соответствующей «инфраструктуры» для обеспечения функционирования процесса регенерации, что достигается целевой миграцией эндотелиальных клеток-предшественников и последующим ангиогенезом. Последовательность и чёткая взаимосвязь этих процессов ещё не полностью изучены, но вполне определённо можно сказать, что эти несколько процессов должны быть скоординированы.

Недавние исследования на *Drosophila*, *Hydra*, *planarians*, *zebrafish*, и мышах показали, что смерть клеток открывает пути регенерации у взрослых животных [18]. В действительности, повреждение может индуцировать клеточную смерть, включая таким способом механизмы регенерации, так как умирающие клетки высвобождают сигналы, индуцирующие клеточный ответ на коротких и/или дальних дистанциях. Смерть клеток так же может провоцировать и поддерживающийся депрессирующий ответ через исключение клеток, которые угнетают регенерацию в состоянии гомеостаза. Можно ли в обычном состоянии поддерживать т.н. «регенеративную клеточную смерть», пока неизвестно. Как ключевой параметр рассматриваются проапоптотические сигналы повреждения — сигналы, высвобождаемые умирающей клеткой, клеточный ответ и их относительное протекание во времени. ROS, по-видимому, в качестве общего сигнала запускает клеточную смерть через пути активации MAPK и/или JNK. Но форма (вид) продукции ROS меняется от короткого импульса от повреждения до повторяющихся последовательных «волн», что было обнаружено в плавнике *zebrafish*, где ROS поддерживает два пика клеточной гибели. Несомненно, клеточная регенеративная гибель может быть ограничена фазой повреждения, как у *Hydra*, *Drosophila*, или бифазной, немедленной и отсроченной, как у планарий и *Danio rerio*. Умирающие клетки высвобождают каспаза-зависимым образом различные сигнальные молекулы, цитокины, ростовые факторы, а также простагландины или АТФ, как обнаружено у дрозофил, гидры, мышей и *Danio*. Примечательно, что ROS-продуцирующие клетки часто резистентны к клеточной гибели, включая сложные паракринные формы, подающие сигнал к запуску регенерации, включая ROS-продуцирующие клетки, ROS-чувствительные клетки, которые высвобождают сигнальные молекулы при каспазной активации, и эффекторные клетки, отвечающие на данные сигналы пролиферацией, миграцией и/или дифференцировкой.

Изучение индуцированного апоптоза в эмбриональных стволовых клетках показывает на взаимосвязь эпигенетических модификаций ДНК и хрома-

тина с метаболической активностью апоптозных тел. Обработка ингибитором метилирования ДНК (5-аза-2'-деоксицитидин) продемонстрировала возможность дозозависимой индукции апоптоза со структурным и функциональным сохранением специфических последовательностей ДНК и мРНК, а также биологическую активность апоптозных тел с сохранением транскрипции и синтеза белка даже при завершении апоптотических процессов [13].

Заключение

Исследования недавних лет убедительно показывают, что процессы, апоптоза и регенерации могут быть сильно взаимосвязаны. Удаление нефункциональных клеток путём апоптоза может параллельно служить сигналом для регенеративных процессов, через передачу информации посредством апоптозных тел. Необходимость чёткой координации процессов регенерации ткани ставит вопрос о координаторах этого регулирования и сигнальных путях, посредством которых разные типы клеток выполняют возложенные на них в этом процессе функции. Одним из таких координаторов могут служить апоптозные тела, которые содержат информацию о нескольких факторах, существенных для управления тканевой регенерацией — о типе погибших клеток, стрессорном воздействии, а также несут стимул, вызывающий активацию пролиферации определённого типа клеток [19]. Это позволяет предположить, что клетки могут воспринимать информацию, переносимую апоптозными телами, специфичным для определённого типа клетки образом — реагируя на апоптозные тела одного и того же типа клеток и впадая в апоптоз. В другом же случае — усиливая пролиферацию. Исходя из этого, можно для разных типов клеток очертить их функции в данных процессах. Становится очевидным, что эпителиальные клетки и стволовые клетки костного мозга при апоптозной стимуляции в основном запускают неоангиогенез в месте повреждения, в то время как резидентные стволовые клетки, скорее всего, ответственны именно за восстановление основной функции повреждённого органа или ткани. Эти и другие механизмы воздействия апоптозных тел на процессы регенерации, позволяют рассматривать их как ключевой элемент в восстановлении функциональной активности повреждённых тканей и органов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Loyer X, Vion AC, Tedgui A, Boulanger CM. Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2014;114(2):345–353.
2. Simons M, Raposo G Review Exosomes — vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol*. 2009; 21(4):575–581.
3. Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, Grange C, Fonsato V, Tetta C Exosome/microvesicle-mediated epigenetic reprogramming of cells. *Am J Cancer Res*. 2011;1(1):98–110.
4. Gupta S, Knowlton AA. HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(6):3052–3056.
5. Kirsty M. Danielson and Saumya Das Extracellular Vesicles in Heart Disease: Excitement for the Future? *Exosomes Microvesicles*. 2014;2(1):10.5772/58390.
6. Reinier BA., Kasey VC. Intercellular Transport of MicroRNAs. *Thromb Vasc Biol*. 2013;33:186–192.
7. Lane JD, Allan VJ, Woodman PG. Active relocation of chromatin and endoplasmic reticulum into blebs in late apoptotic cells. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt 17):4059–4071.
8. Mills JC, Stone NL, Erhardt J, Pittman RN. Apoptotic membrane blebbing is regulated by myosin light chain phosphorylation. *J Cell Biol*. 1998;140:627–636.
9. Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, Bosch M, Dewar A, Olson MF. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat Cell Biol*. 2001;3:339–345.
10. Sebbagh M, Renvoize C, Hamelin J, Riche N, Bertoglio J, Breard J. Caspase-3-mediated cleavage of ROCK I induces MLC phosphorylation and apoptotic membrane blebbing. *Nat Cell Biol*. 2001;3:346–352.
11. Черешнев В. А., Фармакологическое регулирование программированной гибели клеток. СПб., 2011. 255 с.
12. Schiller M, Bekeredjian-Ding I, Heyder P, Blank N, Ho AD, Lorenz HM. Autoantigens are translocated into small apoptotic bodies during early stages of apoptosis. *Cell Death Differ*. 2008;15(1):183–191.
13. Andollo N, Boyano MD, Andrade R, Zalduendo MM, Asumendi A, Arlucea J, Aréchaga J. Structural and functional preservation of specific sequences of DNA and mRNA in apoptotic bodies from ES cells. *Apoptosis*. 2005;10(2):417–428.
14. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Biol*. 2003;23(7):1185–1189.
15. Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells: characterization, pathophysiology, and possible clinical relevance. *J Cell Mol Med*. 2004;8(4):498–508.
16. Тюкавин А. И., Венков А. А., Мчедлидзе Г. Ш., Михайлов В. М., Буркова Н. В. Апоптоз и направленная миграция стволовых клеток // В сб. научных трудов «Трансляционная медицина» (под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто), СПб, 2010. С. 41–53.
17. Тюкавин А. И., Галагудза М. М., Михайлов В. М., Венков А. А., Мчедлидзе Г. Ш., Буркова Н. В. Механизм целевой миграции мезенхимальных стволовых клеток. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2012;2:106–109.
18. Vriz S, Reiter S, Galliot B Cell death: a program to regenerate. *Curr Top Dev Biol*. 2014;108:121–151. DOI: 10.1016/B978-0-12-391498-9.00002-4. 3.
19. Тюкавин А. И., Белостоцкая Г. Б., Голованова Т. А., Галагудза М. М., Захаров Е. А., Буркова Н. В., Ивкин Д. Ю., Карпов А. А. Стимуляция пролиферации и дифференцировки резидентных стволовых клеток миокарда крысы под действием апоптозных тел кардиомиоцитов. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2015;1:25–28.

Информация об авторах:

Захаров Евгений Александрович — старший преподаватель кафедры физиологии и патологии ГБОУ ВПО СПбГХФА Минздрава России; старший научный сотрудник НИЛ системного кровообращения Института экспериментальной медицины ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава РФ;

Буркова Наталья Владимировна — доктор биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава РФ; ведущий научный сотрудник НИЛ системного кровообращения Института экспериментальной медицины ФГБУ Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава РФ.

Author information:

Evgeny A. Zakharov, Senior Lecturer of Physiology and Pathophysiology Department of St. Petersburg State Chemical- Pharmaceutical Academy, Senior Researcher of Systemic Circulation Research Laboratory of Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Natalya V. Burkova, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor of Physiology and Pathophysiology Department of St. Petersburg State Chemical- Pharmaceutical Academy, Leading Researcher of Systemic Circulation Research Laboratory of Almazov Federal North-West Medical Research Centre.