

И.В. Майборodin^{1,2}, Р.В. Маслов¹,
М.Е. Рягузов¹, В.И. Майбородина¹, М.И. Воевода¹



¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
Новосибирск, Российская Федерация

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск,
Российская Федерация

Состав и возможность применения в практической медицине экзосом/экстрацеллюлярных везикул мультипотентных стромальных клеток

Терапевтический эффект мультипотентных стволовых/стромальных клеток (МСК) в значительной степени опосредован секрецией экзосом/экстраклеточных везикул (ЭМСК), которые отражают биофизические особенности МСК-продуцентов и считаются более эффективными. Применение ЭМСК может помочь в преодолении практических и этических проблем, ограничивающих клеточную терапию. Важность ЭМСК признана также из-за их способности переносить различные белки, ДНК и РНК к клеткам-мишеням и изменять поведение их и соседних клеток. ЭМСК вносят вклад в клеточные процессы, такие как транскрипция, пролиферация, адгезия, миграция и дифференцировка, участвуют в индукции ангиогенеза, ингибировании фиброза, стимуляции ремоделирования внеклеточного матрикса, отмене местного воспалительного ответа, а также в регуляции активности иммунных клеток. Более глубокое понимание содержания различных компонентов в ЭМСК и их динамики в различных условиях может повлиять на изучение и лечение различных заболеваний. Однако ЭМСК, даже полученные из МСК одного происхождения и культивированных в одних и тех же условиях, могут значительно различаться по своим компонентам и, соответственно, эффективности. Определенное значение имеет модификация, в том числе генетическая, исходных клеточных элементов для целенаправленного и, значит, предсказуемого изменения содержимого ЭМСК, но этот подход также не решает проблему достаточной стандартизации их компонентов. Возможно, что более перспективно искусственное создание экзосомоподобных структур с заранее определенным составом и вследствие этого точным и предсказуемым эффектом.

Ключевые слова: мультипотентные стромальные клетки, экзосомы, состав экзосом, регенерация

Для цитирования: Майборodin И.В., Маслов Р.В., Рягузов М.Е., Майбородина В.И., Воевода М.И. Состав и возможность применения в практической медицине экзосом/экстрацеллюлярных везикул мультипотентных стромальных клеток. *Вестник РАМН*. 2022;77(5):336–344. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2076>

I.V. Maiborodin^{1,2}, R.V. Maslov¹, M.E. Ryaguzov¹, V.I. Maiborodina¹, M.I. Voevoda¹

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

Composition and Possibility of Application in Practical Medicine of Exosome/Extracellular Vesicles from Multipotent Stromal Cells

The therapeutic effect of multipotent stem cells (MSCs) is largely mediated by the secretion of exosomes/extracellular vesicles (EMSCs), which reflect the biophysical characteristics of MSC-producers and are considered more effective. The use of EMSCs can help overcome practical and ethical issues that limit cell therapy. The importance of EMSCs is also recognized because of their ability to transfer various proteins, DNA and RNA to target cells and change the behavior of them and neighboring cells. EMSCs contribute to cellular processes such as transcription, proliferation, adhesion, migration and differentiation. EMSCs are involved in the induction of angiogenesis, inhibition of fibrosis, stimulation of extracellular matrix remodeling, abolition of the local inflammatory response, and also in the regulation of immune cell activity. A deeper understanding of the content of EMSC and its dynamics may affect the study and treatment of various diseases. However, EMSCs, even obtained from MSCs of the same origin and cultivated under the same conditions, can differ significantly in their components and, accordingly, in efficiency. Modification, including genetic modification, of the initial cellular elements is of certain importance for purposeful and, therefore, predictable changes in the content of EMSCs, but this approach also does not solve the problem of sufficient standardization of their components. Perhaps more promising is the artificial creation of exosome-like structures with a predetermined composition and, as a result, an accurate and predictable effect.

Keywords: multipotent stem cells, exosomes, composition of exosomes, regeneration

For citation: Maiborodin IV, Maslov RV, Ryaguzov ME, Maiborodina VI, Voevoda MI. Composition and Possibility of Application in Practical Medicine of Exosome/Extracellular Vesicles from Multipotent Stromal Cells. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(5):336–344. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2076>

Введение

Мультипотентные стволовые/стромальные клетки (МСК) обладают большим потенциалом в лечении ряда заболеваний благодаря их способности к дифференцировке и иммуномодуляции, а также возможности легко культивировать и манипулировать ими. Не исключено, что терапевтический эффект МСК в значительной степени опосредован секрецией паракринных факторов, включая экстрацеллюлярные везикулы, которые отражают биофизические особенности МСК и считаются более эффективными, чем сами клетки-продуценты [1–3].

Внеклеточные везикулы обычно делят в зависимости от их биогенеза на подгруппы [4], такие как экзосомы (диаметром 40–100 нм, образующиеся из эндосомальных мультивезикулярных телец в результате их слияния с поверхностной мембраной клетки [5]), эктосомы (диаметром 150–1000 нм, почкующиеся микровезикулы [6]) и апоптотические тельца (диаметром 50–2000 нм, являющиеся производными апоптотической разборки клеток на субклеточные фрагменты [7]).

Несколько групп исследователей сравнили положительные эффекты клеточной терапии с использованием МСК и бесклеточного лечения на основе экзосом/экстраклеточных везикул, полученных из МСК (ЭМСК). Применение МСК жировой ткани мышей по сравнению с их кондиционной средой оказывало одинаковый эффект на симптомы и степень повреждения тканей при экспериментальном хроническом колите у мышей [8]. Введение ЭМСК (200 мкг), полученных из МСК пуповины, привело к аналогичному результату в процессе лечения колита, относительно результатов применения самих МСК (1×10^6 клеток) [9]. Была продемонстрирована большая эффективность ЭМСК, чем МСК, при восстановлении сердца на модели острого инфаркта миокарда у крыс [10]. Исследование регенерации кожной раны у кроликов в эксперименте показало, что внутрикожная инъекция ЭМСК, полученных из МСК жировой ткани и костного мозга, превосходит по результативности применение МСК *in vivo* [11]. Внутривенное введение ЭМСК, выделенных из МСК костного мозга человека, показало такую же эффективность, как и эти МСК, при лечении острого повреждения почек у крыс через ингибирование апоптоза и стимуляцию пролиферации эпителиоцитов канальцев [12]. В модели рассеянного склероза, индуцированного экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом у мышей, как МСК плаценты человека, так и их ЭМСК проявляли сходные регенеративные эффекты и предотвращали деградацию олигодендроглии и демиелинизацию [13]. Было продемонстрировано, что через 28 дней после начала лечения группы мышей, получавшие 10 мкг ЭМСК или 1×10^6 МСК, продемонстрировали одинаковые положительные эффекты в виде улучшения нейрогенеза и когнитивных функций при моделировании болезни Альцгеймера [14].

Альтернативные подходы, основанные на ЭМСК, могут предложить значительные перспективы в преодолении практических и этических проблем, ограничивающих клеточную терапию [2], недостатки которой связаны с инфузионной токсичностью живых МСК, неконтролируемым их делением и возможностью образования опухоли. МСК, полученные из различных тканей, различаются экспрессией генов, активностью пролиферации и потенциалом дифференцировки. Кроме того, имеются сообщения о некоторых вариациях экспрессии поверхностных антигенов, отличающихся от требований минимальных

критериев. Существующие различия указывают на специфические особенности МСК из разных тканей и органов или связаны с протоколами выделения и культивирования [15]. ЭМСК не способны ни мутировать, ни пролиферировать, ни индуцировать метастазирование. Также применение ЭМСК позволяет обойти этическое неприятие некоторыми группами населения трансплантации, каковой по своей сути является введение МСК.

Необходимо отметить, что большинство трансплантированных МСК обычно задерживается в печени, селезенке и легких, и лишь менее 1% МСК достигает и участвует в регенерации поврежденных тканей [16, 17]. ЭМСК преодолевают фильтрационный барьер капилляров и в большем количестве достигают цели. Нановезикулы, полученные из МСК выделением в градиенте плотности вследствие разрушения клеточных элементов последовательными экструзиями, меченые Су7 (цианиновый флуоресцентный краситель) и введенные в дозе 2×10^9 мышам внутрибрюшинно, распространялись по всему телу животных и локализовались в легких, печени и почках через 6 ч [18]. Маркированные везикулы из МСК человека вводили внутривенно мышам с индуцированным глицирином поражением почек, а также здоровым животным. Было обнаружено, что меченые везикулы накапливаются специфически в поврежденных почках по сравнению со здоровым контролем. Через 5 ч внеклеточные везикулы были обнаружены на изображениях всего тела и срезах почек [19]. Все это также подчеркивает важность разработки бесклеточных методов лечения [20].

Литература содержит результаты многочисленных исследований белкового и РНК-состава ЭМСК. Важность экзосом давно признана также из-за их способности переносить белки, ДНК, матричные, транспортные, короткие интерферирующие и микро-РНК (мРНК, тРНК siРНК и miR соответственно) к клеткам-мишеням и изменять поведение их и соседних клеток. Последние данные свидетельствуют о том, что экзосомы участвуют как в нормальных физиологических функциях, так и при патологических состояниях. Происходящие из эмбриональных стволовых клеток экзосомы содержат большое количество мРНК для множества факторов транскрипции, рецепторов и цитокинов. ЭМСК вносят вклад в клеточные процессы, такие как транскрипция, пролиферация, адгезия, миграция и дифференцировка. Более глубокое понимание состава компонентов ЭМСК и их динамики в различных условиях может повлиять на изучение и лечение различных заболеваний [2, 3, 21]. Имеется мнение, что ЭМСК решают проблемы безопасности, такие как генные мутации, неконтролируемое деление клеток и тканевая несовместимость, обычно проявляющиеся через некоторое время после начала клеточной терапии [22], но при оценке этого утверждения необходимо принимать во внимание работы, сообщающие о выраженном прокоагулянтном действии ЭМСК (их внутривенное введение в некоторых случаях может быть даже сопряжено с тромбозом [23, 24]), провоспалительном эффекте [25], а также способности модулировать опухолевый рост [26, 27]. Экзосомы захватываются клеткой-мишенью посредством прямого связывания с плазматической мембраной вследствие взаимодействия лиганд–рецептор или посредством фагоцитоза и пиноцитоза [28, 29].

Экзосомы могут передавать огромное количество биоактивных молекул клеткам-реципиентам, которые, в свою очередь, вызывают фенотипические изменения, а затем модулируют регенеративные программы различных органов [30]. Эти фенотипические изменения воз-

никают в результате нескольких механизмов, начиная от предотвращения апоптоза в реципиентных клетках, индукции их пролиферации, стимуляции иммуномодулирующих реакций и снижения окислительного стресса до нормализации поступления кислорода [31]. ЭМСК участвуют в индукции ангиогенеза, ингибировании фиброза, повышении выживаемости и дифференцировки нейронов, стимуляции ремоделирования внеклеточного матрикса, отмене местного воспалительного ответа, а также в регуляции активности иммунных клеток [32].

Для изучения результатов исследований состава ЭМСК проведен литературный поиск в базах данных PubMed и PubMed Health (www.ncbi.nlm.nih.gov) по комбинации ключевых слов «exosome» + «composition» + «stem cells» за последние 10 лет. В результате поиска найден 161 источник, из которых выбраны самые, на наш взгляд, интересные и презентативные.

Общее строение ЭМСК

Текущие исследования структуры и состава экзосом, имеющие важное значение, еще продолжаются.

Липидный бислой оболочки экзосом содержит холестерин, сфингомиелин, фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилинозитол и моносиалотетрагекс-осилганглиозид, гексозилцерамиды, фосфатидилсерин и простагландины, которые аналогичны составу плазматической мембраны клетки и обеспечивают ключевые функции и активность экзосом, такие как сохранение формы, экзосомальный эндоцитоз, мембранный перенос и передача сигналов. Учитывая эндосомное происхождение, в составе экзосом есть белки, участвующие в мембранном транспорте и слипании (например, annexins, Rab, flotillin, GTPases), биогенезе (например, ALIX, TSG101), а также белки, связанные с липидными микродоменами (интегрины и тетраспанины). Кроме того, другие часто определяемые белки связаны с цитоскелетом (например, тубулин, миозин, актин) и метаболизмом (например, GADPH). В качестве маркеров экзосом рассматриваются тетраспанины (CD9, CD63, CD81 и CD82), которые локализуются на поверхности экзосом и участвуют в клеточных взаимодействиях, и белки теплового шока HSP70, HSP90 и ALIX [33–44].

ЭМСК содержат все пять ферментов, участвующих в синтезе АТФ при гликолизе, а именно глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, фосфоглицераткиназу, фосфоглюкомутазу, энлазу и изоформу m2 пируваткиназы. В ЭМСК присутствует ферментативно активный CD73, ответственный за образование внеклеточного аденозина из высвобожденных адениновых нуклеотидов. Экзосомы способны активировать аденозиновые рецепторы и таким образом генерировать затрагиваемое аденозином фосфорилирование ERK1/2 и Akt в кардиомиоцитах H9C2 [45, 46].

Экзосомы МСК костного мозга мыши содержат иммуномодулирующие белки, такие как лиганд запрограммированной смерти-1 (PD-L1), галектин-1 и трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β). Кроме того, экзосомы костномозговых МСК имеют более высокие уровни циклооксигеназы-2 (COX-2) и простагландина E2 (PGE2), способствующие негативному регулированию провоспалительных цитокиновых эффектов спленоцитов [47].

Экзосомы состоят из различных макромолекул, включающих уникальные липидные и белковые структуры.

Другие преобладающие части экзосомальной композиции, нуклеиновые кислоты, включают мРНК, miR (большинство из которых находится в виде pre-miR, которые не активны до их превращения в зрелые формы miR), тРНК, рибосомную РНК, ядрышковую РНК, длинную некодирующую РНК (днРНК) и фрагменты ДНК, ответственные за посттранскрипционное поддержание экспрессии генов в акцепторных клетках, и участвуют в физиологических и патологических процессах. Важно отметить, что РНК передает генетическую информацию, которая, в свою очередь, влияет на экспрессию белка и биологическую активность в клетках-реципиентах [34, 39, 40, 48, 49]. Несомненно, одним из наиболее важных компонентов экзосом являются miR из-за их способности вызывать многогранные изменения в поврежденных или злокачественных тканях, воздействуя на мириады молекул и осей. Экспрессия miR-21 и miR-15, участвующих в регуляции сердечных функций, была значительно ниже в ЭМСК по сравнению с самими МСК [10, 50].

Различные физиологические или патологические состояния могут влиять на механизм упаковки биомолекул в ЭМСК, а также на их биологическую функцию. Например, экзосомы, полученные из МСК, подвергшихся гипоксии, содержат более высокие уровни ангиогенных белков, таких как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF) и эпидермальный фактор роста (EGF), и обладают большей ангиогенной активностью, чем экзосомы, полученные из МСК, культивируемых в условиях нормоксии [51].

Идентификация конкретных эффекторных молекул, участвующих во взаимодействии МСК с клетками-мишенями, позволит целенаправленно модифицировать МСК, применять и усиливать терапевтические эффекты клеточной терапии [52].

Применение ЭМСК в регенеративной медицине

Экзосомы, продуцируемые МСК разного происхождения, содержат существенно разные функциональные молекулы и обладают гетерогенными характеристиками [53–55]. Экзосомы из МСК костного мозга в значительной степени стимулируют регенерацию за счет индукции ангиогенеза, а экзосомы МСК жировой ткани демонстрируют максимальную секреторную активность и регуляцию иммунного ответа по сравнению с экзосомами, полученными из МСК другого происхождения, в то время как экзосомы МСК пуповины в основном участвуют в восстановлении тканей [56].

К. Wang et al. [57] сравнивали паракринные функции *in vivo* и экзосомальные профили МСК, происходящих из эндометрия, костного мозга и жировой ткани, на модели инфаркта миокарда на крысах. Анализ экзосомальных miR этих МСК показал, что экспрессия miR-21 была более выражена в экзосомах, полученных из МСК эндометрия. Возможно, что различия экзосом, выделенных от МСК разного происхождения, оказывают существенное влияние на их клиническую эффективность.

Большое количество исследователей предполагает, что экзосомы вносят вклад в регенерацию поврежденных тканей с помощью нескольких механизмов, включая: 1) поддержание эндогенных стволовых клеток за счет активации их пролиферации, самообновления и дифференцировки [21, 58]; 2) индукцию собственно регенерации через стимулирование пролиферации клеток, ангиогенеза и прорастания нервов [59–61]; 3) защиту клеток от апо-

птоза и уменьшение повреждения тканей [47]; 4) ослабление окислительного стресса и регулировку иммунного ответа за счет доставки иммуномодулирующих медиаторов в поврежденную ткань [62, 63].

Эффект ЭМСК при патологии почек

Соединение провоспалительного цитокина CCL2 с его рецептором, экспрессируемым на экзосомах МСК костномозгового происхождения, может уменьшать активность воспаления и способствовать восстановлению после острого повреждения почек путем ингибирования активации макрофагов [64].

МСК-генерируемая miR-22 защищает почки от острого ишемического реперфузионного повреждения за счет противовоспалительного эффекта. Кроме того, miR-22 ингибирует потенциал дендритных клеток к секреции провоспалительных цитокинов, а также снижает повреждение эпителиальных клеток млекопитающих, обеспечивая восстановление при остром повреждении почек [65]. X. Zou et al. [66] обнаружили, что экзосомы МСК из Вартонова студия улучшали функцию почек у крыс с ишемическим реперфузионным повреждением этих органов вследствие ингибции апоптоза почечных клеток и усиления их пролиферации одновременно с супрессией воспалительных реакций за счет уменьшения количества макрофагов в поврежденных участках.

Оценивали, способствуют ли клубочковые МСК или их экстрацеллюлярные везикулы восстановлению почек при остром повреждении, вызванном ишемией-реперфузией у мышей SCID. Кроме того, эффекты этих МСК и везикул сравнивали с действием клеток-предшественников CD133+, выделенных из канальцев кортикальной ткани почек и их внеклеточных пузырьков. Было обнаружено, что МСК и их внеклеточные пузырьки улучшают функцию почек и уменьшают ишемию после ишемического реперфузионного повреждения за счет активации пролиферации эпителиальных клеток канальцев. Инактивированные РНКазой внеклеточные везикулы не оказывали эффекта. Кроме того, клетки CD133+, но не их везикулы также значительно способствовали восстановлению почек после ишемии-реперфузии по сравнению с контролем. МСК из почечных клубочков могут способствовать выздоровлению мышей с острой почечной недостаточностью, индуцированной ишемическим реперфузионным повреждением, в первую очередь за счет высвобождения экстрацеллюлярных везикул [60].

Микровезикулы, продуцируемые МСК, могут объяснять паракринный механизм защитного эффекта клеточной терапии при остром повреждении почек за счет горизонтального переноса матричной РНК и miR. Такие микровезикулы вводили внутривенно крысам (30 мкг на животное) сразу после монолатеральной нефрэктомии и окклюзии артерии и вены оставшейся почки в течение 45 мин. Было обнаружено, что однократное введение микровезикул сразу после ишемии-реперфузии защищает почки крыс от острого повреждения, подавляя апоптоз и стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток канальцев, также значительно уменьшились нарушения функций органов. Более того, микровезикулы за счет уменьшения острого повреждения также защищали от более позднего хронического заболевания почек. Предварительная обработка микровезикул РНКазой аннулировала защитные эффекты из-за инактивации РНК [12].

Фактически МСК высвобождают экстраклеточные везикулы, содержащие соответствующие биомолекулы, такие как мРНК, miR, биоактивные липиды и сигнальные рецепторы, способные восстанавливать физиологические условия или в случае необходимости регенеративных или противовоспалительных эффектов. Большинство доклинических исследований были успешными, сообщая о защитной роли ЭМСК не только при остром повреждении почек после ишемической реперфузии, но и о модуляции как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов при реакции «трансплантат против хозяина» и при аутоиммунных заболеваниях [67].

Внеклеточные везикулы, происходящие из эндотелия и канальцев почек, играют важную роль при трансплантации почки, также экзосомы могут вызывать отторжение, инициируя как аллоиммунные, так и аутоиммунные реакции. Однако другие везикулы, в том числе из МСК, в экспериментальных моделях отторжения и ишемического реперфузионного повреждения трансплантированной почки защищают канальцевые и эндотелиальные клетки (подавляя апоптоз и воспаление с фиброгенезом или вызывая аутофагию) и стимулируют регенерацию тканей (запуская ангиогенез, пролиферацию и миграцию клеток) [68].

Защитное действие ЭМСК при заболеваниях легких

339

S.Y. Ahn et al. [69] обнаружили, что VEGF играет важную роль в защитной роли ЭМСК при гипероксических повреждениях легких, развивающихся при длительной искусственной вентиляции с повышенным содержанием кислорода, например, в процессе лечения COVID-19. Соответственно, экзосомы МСК пуловины человека обладают значительной эффективностью, восстанавливая нарушенную функцию альвеол, оказывая ангиогенные эффекты, уменьшая апоптоз клеток и подавляя макрофагальные и провоспалительные реакции при гипероксических повреждениях легких новорожденных в эксперименте на крысах.

J.W. Li et al. [70] отметили, что интратрахеальное введение ЭМСК имело защитный эффект при лечении экспериментального ишемического реперфузионного повреждения легких у мышей из-за доставки miR-21-5p, о чем свидетельствует ингибирование отека легких и улучшение регенерации тканей. ЭМСК также смещают поляризацию альвеолярных макрофагов с фенотипа M1 на фенотип M2, что вызывает супрессию провоспалительных ответов. Отличия в эффективности свежих и старых ЭМСК при влиянии на процесс острого повреждения легких обусловлены разницей в содержании miR [71].

A. Monsel et al. [72] описали уменьшение выраженности острого повреждения легких мышей при пневмонии, вызванной E. coli, посредством влияния ЭМСК на секрецию фактора роста кератиноцитов (KGF) и связывания его с рецептором CD44 на поверхности моноцитов и альвеолярных эпителиальных клеток. Внутривенное введение ЭМСК оказывало иммуномодулирующие эффекты при бактериальной пневмонии за счет улучшения фагоцитозного потенциала моноцитов и снижения секреции воспалительных цитокинов. В частности, ЭМСК восстанавливали метаболизм клеток альвеолярного эпителия II типа благодаря повышению внутриклеточного уровня АТФ в них.

Фактор роста гепатоцитов (HGF), полученный из ЭМСК, снижает проницаемость эндотелия микро-

судов легких, парацеллюлярную и трансклеточную проницаемость при остром повреждении легких [73]. Защитный эффект ЭМСК *in vivo* при остром повреждении легких может быть опосредован переносом митохондрий, что, в свою очередь, ингибировало продукцию воспалительных цитокинов и увеличивало содержание альвеолярных макрофагов 2-го фенотипа [74].

ЭМСК облегчают легочную артериальную гипертензию у мышей за счет понижения среднего давления в легочной артерии и правом желудочке, предотвращения гипертрофии правого желудочка и восстановления функций легких. ЭМСК *in vitro* предотвращали апоптоз эндотелиальных клеток, повышали экспрессию IL-10 и уменьшали экспрессию IL-6 в среде для культивирования эндотелиальных клеток посредством HGF-зависимого действия [75].

Исследование безопасности и эффективности экзосом (ExoFlo™), полученных из аллогенных МСК костного мозга, у 24 пациентов с тяжелой формой коронавирусной болезни (COVID-19) показало, что системная инъекция ExoFlo™ привела к стабилизации клинического состояния и оксигенации у пациентов без каких-либо серьезных последствий в течение 2 нед наблюдения. Возможно, что ЭМСК являются подходящим терапевтическим кандидатом для лечения тяжелой формы COVID-19 [76].

Перспективы клинического применения ЭМСК

В качестве обобщения литературных данных по компонентам ЭМСК, которые могут иметь значение в расширении клинического использования данного раздела клеточных технологий, можно отметить следующее:

- оболочка ЭМСК содержит холестерин, сфингомиелин, фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол и моносиалотетрагекс-осилганглиозид, гексозилцерамиды, фосфатидилсерин и простагландины, которые аналогичны составу плазматической мембраны клетки и обеспечивают ключевые функции и активность микровезикул, такие как сохранение формы, экзо-сомальный эндоцитоз, мембранный перенос и передача сигналов. Учитывая эндосомное происхождение, в составе ЭМСК есть белки, участвующие в мембранном транспорте и слиянии (например, annexins, Rab, flotillin, GTPases), биогенезе (например, ALIX, TSG101), а также белки, связанные с липидными микродоменами (интегрины и тетраспанины). Кроме того, другие часто определяемые белки связаны с цитоскелетом (например, тубулин, миозин, актин) и метаболизмом (например, GADPH) [33–46]. S. Mardprou et al. [77] инкапсулировали экзосомы в гидрогелях полиэтиленгликоля (ПЭГ). Опосредованная гидрогелем доставка вызывает усиленное накопление экзосом в фиброзной ткани в течение продолжительных периодов времени, обеспечивая превосходную антиапоптотическую, антифиброзную и регенеративную способность по сравнению с результатами применения свободных экзосом. *Важно для накопления в месте повреждения и интернализации акцепторными клетками;*
- ЭМСК содержат все пять ферментов, участвующих в синтезе АТФ при гликолизе, а именно глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, фосфоглицераткиназу, фосфоглюкомутазу, эналазу и изоформу m2 пируваткиназы. В ЭМСК присутствует фермен-

тативно активный CD73, ответственный за образование внеклеточного аденозина из высвобожденных адениновых нуклеотидов [45, 46]. *Важно для лечения сердечной патологии;*

- ЭМСК содержат miR-221 и miR-19a, которые оказывают сильное защитное действие на кардиомиоциты, а также на регенерацию тканей после ишемической травмы. Mir-21 улучшает выживаемость миоцитов при ишемическом повреждении, miR-19a предотвращает апоптоз клеток в ишемизированном миокарде [78]. *Важно для лечения сердечной патологии;*
- ЭМСК содержат галектин-1, трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), фактор роста кератиноцитов (KGF), циклооксигеназу-2 (COX-2), простагландин E2 (PGE2), miR-22 и miR-223, способствующие негативному регулированию провоспалительных цитокиновых эффектов [47]. *Важно для иммуномодуляции и коррекции ишемически-реперфузионных расстройств;*
- ЭМСК содержат ангиогенные протеины, такие как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор стромальных клеток (SDF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), ангиогенин и костный морфогенетический белок-7 (BMP-7). Кроме того, ЭМСК содержат большое количество miR-210, которая может снижать экспрессию эфрина-A3, молекулы-супрессора ангиогенеза в эндотелиальных клетках, в результате активируется ангиогенез [10, 47, 50, 51]. *Важно для ангиогенеза, регенерации большинства органов и тканей, а также лечения сердечной патологии;*
- ЭМСК содержат антиапоптотическую miR-125b-5p, подавляющую окислительный стресс глутатионпероксидазу-1 (GPX1), каталазы [70, 79]. *Важно для регенерации большинства органов и тканей;*
- ЭМСК содержат let-7f, miR-145, miR-199a и miR-221, подавляющие репликацию РНК вируса гепатита С в печени [80]. *Важно для лечения вирусных гепатитов;*
- ЭМСК содержат miR-133b, которая способствует улучшению регенерации нервной ткани [81]. *Важно для лечения патологии центральной и периферической нервной системы;*
- ЭМСК содержат miR let7c с сильной антифиброзной активностью [82]. *Важно для регенерации большинства органов и тканей и снижения уровня фиброза;*
- ЭМСК содержат фактор роста гепатоцитов (HGF) и miR-21-5p [70]. *Важно для снижения уровня отека (проницаемость сосудов, парацеллюлярная и трансклеточная проницаемость) и коррекции ишемически-реперфузионных расстройств;*
- ЭМСК содержат галектин-1, трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), фактор роста кератиноцитов (KGF), циклооксигеназу-2 (COX-2), простагландин E2 (PGE2), miR-22 и miR-223, способствующие негативному регулированию провоспалительных цитокиновых эффектов [47]. *Важно для иммуномодуляции и коррекции ишемически-реперфузионных расстройств.*

Заключение

На основании литературных данных можно заключить, что важность ЭМСК общепризнана из-за их способности переносить различные белки, ДНК и РНК

к клеткам-мишеням и изменять поведение их и соседних клеток. ЭМСК вносят вклад в клеточные процессы, такие как транскрипция, пролиферация, адгезия, миграция и дифференцировка, участвуют в индукции ангиогенеза, ингибировании фиброза, стимуляции ремоделирования внеклеточного матрикса, отмене местного воспалительного ответа, а также в регуляции активности иммунных клеток. Более глубокое понимание содержания различных компонентов в ЭМСК и их динамики в различных условиях может повлиять на изучение и лечение различных заболеваний. Однако ЭМСК, даже полученные из МСК одного происхождения и культивированных в одних и тех же условиях, могут значительно различаться по своим компонентам и, соответственно, эффективности. Определенное значение имеет модификация, в том числе генетическая, исходных клеточных элементов для целенаправленного и, значит, предсказуемого изменения содержимого ЭМСК, но этот подход также не решает проблему достаточной стандартизации их компонентов.

Возможно, более перспективно искусственное создание экзосомоподобных структур с заранее определенным составом и вследствие этого точным и предсказуемым эффектом. Необходимо отметить, что работы в этом направлении уже ведутся. Так, G.F. Liang et al. [83] использовали сконструированные экзосомы для совместной доставки химиотерапевтического препарата 5-фторурацила и оли-

гонуклеотида — ингибитора химиорезистентности miR-21 для снижения лекарственной устойчивости клеток колоректальной карциномы и, таким образом, для повышения эффективности лечения рака.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. И.В. Майборodin — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста, редактирование; Р.В. Маслов — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; М.Е. Рязузов — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; В.И. Майбородина — сбор и обработка материала, редактирование; М.И. Воевода — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, et al. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J Clin Med.* 2019;8(7):1025. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8071025>
- Janockova J, Slovinska L, Haranova D, et al. New therapeutic approaches of mesenchymal stem cells-derived exosomes. *J Biomed Sci.* 2021;28(1):39. doi: <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00736-4>
- Hassanzadeh A, Rahman HS, Markov A, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes in regenerative medicine and cancer; overview of development, challenges, and opportunities. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):297. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02378-7>
- Heldring N, Mäger I, Wood MJA, et al. Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Hum Gene Ther.* 2015;26(8):506–517. doi: <https://doi.org/10.1089/hum.2015.072>
- Février B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(4):415–421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2004.06.003>
- Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):581–593. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2567>
- Caruso S, Poon IKH. Apoptotic cell-derived extracellular vesicles: more than just debris. *Front Immunol.* 2018;9:1486. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01486>
- Heidari M, Pouya S, Baghaei K, et al. The immunomodulatory effects of adipose-derived mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cells-conditioned medium in chronic colitis. *J Cell Physiol.* 2018;233(11):8754–8766. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.26765>
- Jie Z, Wang YH, Li ZG, et al. Immunosuppressive effect of exosomes from mesenchymal stromal cells in defined medium on experimental colitis. *Int J Stem Cells.* 2019;12(3):440–448. doi: <https://doi.org/10.15283/ijsc18139>
- Shao L, Zhang Y, Lan B, et al. MiRNA-Sequence Indicates That Mesenchymal Stem Cells and Exosomes Have Similar Mechanism to Enhance Cardiac Repair. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4150705. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4150705>
- Pelizzo G, Avanzini MA, Cornaglia AI, et al. Extracellular vesicles derived from mesenchymal cells: perspective treatment for cutaneous wound healing in pediatrics. *Regen Med.* 2018;13(4):385–394. doi: <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0001>
- Gatti S, Bruno S, Deregius MC, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(5):1474–1483. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr015>
- Clark K, Zhang S, Barthe S, et al. Placental mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote myelin regeneration in an animal model of multiple sclerosis. *Cells.* 2019;8(12):1497. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8121497>
- Reza-Zaldivar EE, Hernandez-Sapiens MA, Gutierrez-Mercado YK, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote neurogenesis and cognitive function recovery in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2019;14(9):1626–34. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.255978>
- Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 2006;24(5):1294–1301. doi: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0342>
- Майборodin И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., и др. Распределение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и их детрита по организму после подкожного введения // *Журнал общей биологии.* — 2020. — Т. 81. — № 2. — С. 96–197. [Maiborodin IV, Maslov RV, Mikheeva TV, et al. The distribution of multipotent mesenchymal stromal cells and their detritus throughout the organism after subcutaneous introduction. *Journal of General Biology.* 2020;81(2):96–107. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0044459620020050>
- Maiborodin I, Lushnikova E, Klinnikova M, et al. Some Special Aspects of Liver Repair after Resection and Administration of Multipotent Stromal Cells in Experiment. *Life (Basel).* 2021;11(1):66. doi: <https://doi.org/10.3390/life11010066>
- Park KS, Svennerholm K, Shelke GV, et al. Mesenchymal stromal cell-derived nanovesicles ameliorate bacterial outer membrane

- vesicle-induced sepsis via IL-10. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):231. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1352-4>
19. Grange C, Tapparo M, Bruno S, et al. Biodistribution of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in a model of acute kidney injury monitored by optical imaging. *Int J Mol Med.* 2014;33(5):1055–1063. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1663>
 20. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. *Stem Cells.* 2007;25(11):2896–2902. doi: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0637>
 21. Ratajczak J, Miekus K, Kucia M, et al. Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery. *Leukemia.* 2006;20(5):847–856. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404132>
 22. Rani S, Ryan AE, Griffin MD, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol Ther.* 2015;23(5):812–823. doi: <https://doi.org/10.1038/mt.2015.44>
 23. Nielsen T, Kristensen AF, Pedersen S, et al. Investigation of procoagulant activity in extracellular vesicles isolated by differential ultracentrifugation. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1454777. doi: <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1454777>
 24. Silachev DN, Goryunov KV, Shpilyuk MA, et al. Effect of MSCs and MSC-Derived Extracellular Vesicles on Human Blood Coagulation. *Cells.* 2019;8(3):258. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8030258>
 25. Rahman MJ, Regn D, Bashratyan R, et al. Exosomes released by islet-derived mesenchymal stem cells trigger autoimmune responses in NOD mice. *Diabetes.* 2014;63(3):1008–1020. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0859>
 26. Du T, Ju G, Wu S, et al. Microvesicles derived from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells promote human renal cancer cell growth and aggressiveness through induction of hepatocyte growth factor. *PLoS One.* 2014;9(5):e96836. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096836>
 27. Shi S, Zhang Q, Xia Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate nasopharyngeal carcinoma progression. *Am J Cancer Res.* 2016;6(2):459–472.
 28. Alcayaga-Miranda F, Varas-Godoy M, Khoury M. Harnessing the Angiogenic Potential of Stem Cell-Derived Exosomes for Vascular Regeneration. *Stem Cells Int.* 2016;2016:3409169. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3409169>
 29. Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(9):1747–1758. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03035-2>
 30. Camussi G, Deregis M-C, Bruno S, et al. Exosome/microvesicle-mediated epigenetic reprogramming of cells. *Am J Cancer Res.* 2011;1(1):98–110.
 31. Motavaf M, Pakravan K, Babashah S, et al. Therapeutic application of mesenchymal stem cell-derived exosomes: a promising cell-free therapeutic strategy in regenerative medicine. *Cell Mol Biol.* 2016;62(7):74–79. doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2016.62.14.13>
 32. Qiu G, Zheng G, Ge M, et al. Functional proteins of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):359. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1484-6>
 33. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(8):569–579. doi: <https://doi.org/10.1038/nri855>
 34. Chen TS, Lai RC, Lee MM, et al. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(1):215–224. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkp857>
 35. Rana S, Yue S, Stadel D, et al. Toward tailored exosomes: the exosomal tetraspanin web contributes to target cell selection. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(9):1574–1584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.06.018>
 36. Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2014;3:26913. doi: <https://doi.org/10.3402/jev.v3.26913>
 37. Dias MVS, Martins VR, Hajj GNM. Stress-Inducible Protein 1 (STI1): Extracellular Vesicle Analysis and Quantification. *Methods Mol Biol.* 2016;1459:161–174. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3804-9_11
 38. Ramos TL, Sánchez-Abarca LI, Muntión S, et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived extracellular vesicles by conventional flow cytometry. *Cell Commun Sign.* 2016;14:2. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-015-0125-7>
 39. Ha D, Yang N, Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2016;6(4):287–296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>
 40. Keerthikumar S, Chisanga D, Ariyaratne D, et al. ExoCarta: a web-based compendium of exosomal cargo. *J Mol Biol.* 2016;428(4):688–692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.09.019>
 41. Witwer KW, Soekmadji C, Hill AF, et al. Updating the MISEV minimal requirements for extracellular vesicle studies: building bridges to reproducibility. *J Extracell Vesicles.* 2017;6(1):1396823. doi: <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1396823>
 42. Bjørge IM, Kim SY, Mano JF, et al. Extracellular vesicles, exosomes and shedding vesicles in regenerative medicine — a new paradigm for tissue repair. *Biomater Sci.* 2017;6(1):60–78. doi: <https://doi.org/10.1039/C7BM00479F>
 43. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750. doi: <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
 44. Zhang Y, Liu Y, Liu H, et al. Exosomes: biogenesis, biological function and clinical potential. *Cell Biosci.* 2019;9:19. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2>
 45. Li X, Arslan F, Ren Y, et al. Metabolic adaptation to a disruption in oxygen supply during myocardial ischemia and reperfusion is underpinned by temporal and quantitative changes in the cardiac proteome. *J Proteome Res.* 2012;11(4):2331–2346. doi: <https://doi.org/10.1021/pr201025m>
 46. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.* 2013;10(3):301–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002>
 47. Harting MT, Srivastava AK, Zhaorigetu S, et al. Inflammation-stimulated mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate inflammation. *Stem Cells.* 2018;36(1):79–90. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.2730>
 48. Гусаченко О.Н., Зенкова М.А., Власов В.В. Нуклеиновые кислоты экзосом: маркеры заболеваний и молекулы межклеточной коммуникации // *Биохимия*. — 2013. — Т. 78. — № 1. — С. 5–13. [Gusachenko ON, Zenkova MA, Vlasov VV. Nucleic acids in exosomes: disease markers and intercellular communication molecules. *Biochemistry.* 2013;78(1):5–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S000629791301001X>
 49. Deng H, Sun C, Sun Y, et al. Lipid, protein, and MicroRNA composition within mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cell Reprogram.* 2018;20(3):178–186. doi: <https://doi.org/10.1089/cell.2017.0047>
 50. Qiu G, Zheng G, Ge M, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):320. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1069-9>
 51. Zhu L-P, Tian T, Wang J-Y, et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-me-

- diated prevention of cell death in myocardial infarction. *Theranostics*. 2018;8(22):6163–6177. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.28021>
52. Sierra-Parraga JM, Merino A, Eijken M, et al. Reparative effect of mesenchymal stromal cells on endothelial cells after hypoxic and inflammatory injury. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):352. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01869-3>
 53. Pires AO, Mendes-Pinheiro B, Teixeira FG, et al. Unveiling the differences of secretome of human bone marrow mesenchymal stem cells, adipose tissue-derived stem cells, and human umbilical cord perivascular cells: a proteomic analysis. *Stem Cells Dev*. 2016;25(14):1073–1083. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0048>
 54. Assunção-Silva RC, Mendes-Pinheiro B, Patrício P, et al. Exploiting the impact of the secretome of MSCs isolated from different tissue sources on neuronal differentiation and axonal growth. *Biochimie*. 2018;155:83–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.07.026>
 55. Hoang DH, Nguyen TD, Nguyen H-P, et al. Differential Wound Healing Capacity of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Originated From Bone Marrow, Adipose Tissue and Umbilical Cord Under Serum- and Xeno-Free Condition. *Front Mol Biosci*. 2020;7:119. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00119>
 56. Wang Z-G, He Z-Y, Liang S, et al. Comprehensive proteomic analysis of exosomes derived from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):511. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1471-y>
 57. Wang K, Jiang Z, Webster KA, et al. Enhanced cardioprotection by human endometrium mesenchymal stem cells driven by exosomal MicroRNA-21. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(1):209–222. doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0386>
 58. Gradilla A-C, González E, Seijo I, et al. Exosomes as Hedgehog carriers in cytoneme-mediated transport and secretion. *Nat Commun*. 2014;5:5649. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms6649>
 59. McBride JD, Rodriguez-Menocal L, Guzman W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived CD63⁺ exosomes transport Wnt3a exteriorly and enhance dermal fibroblast proliferation, migration, and angiogenesis in vitro. *Stem Cells Dev*. 2017;26(19):1384–1398. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0087>
 60. Ranghino A, Bruno S, Bussolati B, et al. The effects of glomerular and tubular renal progenitors and derived extracellular vesicles on recovery from acute kidney injury. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0478-5>
 61. Xin H, Wang F, Li Y, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from microRNA 133b-overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells. *Cell Transplant*. 2017;26(2):243–257. doi: <https://doi.org/10.3727/096368916X693031>
 62. Ju Z, Ma J, Wang C, et al. Exosomes from iPSCs delivering siRNA attenuate intracellular adhesion molecule-1 expression and neutrophils adhesion in pulmonary microvascular endothelial cells. *Inflammation*. 2017;40(2):486–496. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0494-0>
 63. Yin L, Liu X, Shi Y, et al. Therapeutic advances of stem cell-derived extracellular vesicles in regenerative medicine. *Cells*. 2020;9(3):707. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9030707>
 64. Shen B, Liu J, Zhang F, et al. CCR2 Positive Exosome Released by Mesenchymal Stem Cells Suppresses Macrophage Functions and Alleviates Ischemia/Reperfusion-Induced Renal Injury. *Stem Cells Int*. 2016;2016:1240301. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/1240301>
 65. Song N, Zhang T, Xu X, et al. miR-21 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by preventing epithelial cell apoptosis and inhibiting dendritic cell maturation. *Front Physiol*. 2018;9:790. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00790>
 66. Zou X, Zhang G, Cheng Z, et al. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5(2):40. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-014-0428-2>
 67. Massa M, Croce S, Campanelli R, et al. Clinical Applications of Mesenchymal Stem/Stromal Cell Derived Extracellular Vesicles: Therapeutic Potential of an Acellular Product. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):999. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10120999>
 68. Quaglia M, Dellepiane S, Guglielmetti G, et al. Extracellular Vesicles as Mediators of Cellular Crosstalk Between Immune System and Kidney Graft. *Front Immunol*. 2020;11:74. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00074>
 69. Ahn SY, Park WS, Kim YE, et al. Vascular endothelial growth factor mediates the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against neonatal hyperoxic lung injury. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0055-8>
 70. Li JW, Wei L, Han Z, et al. Mesenchymal stromal cells-derived exosomes alleviate ischemia/reperfusion injury in mouse lung by transporting anti-apoptotic miR-21-5p. *Eur J Pharmacol*. 2019;852:68–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.022>
 71. Huang R, Qin C, Wang J, et al. Differential effects of extracellular vesicles from aging and young mesenchymal stem cells in acute lung injury. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(18):7996–8014. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102314>
 72. Monsel A, Zhu Y-G, Gennai S, et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):324–336. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1765OC>
 73. Wang H, Zheng R, Chen Q, et al. Mesenchymal stem cells microvesicles stabilize endothelial barrier function partly mediated by hepatocyte growth factor (HGF). *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):211. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0461-6>
 74. Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, et al. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1275–1286. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>
 75. Chen J-Y, An R, Liu Z-J, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived microvesicles on pulmonary arterial hypertension in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2014;35(9):1121–1128. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2014.61>
 76. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells Dev*. 2020;29(12):747–754. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
 77. Mardpour S, Ghanian MH, Sadeghi-Abdandansari H, et al. Hydrogel-mediated sustained systemic delivery of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles improves hepatic regeneration in chronic liver failure. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11(41):37421–37433. doi: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b10126>
 78. Yu B, Gong M, Wang Y, et al. Cardiomyocyte protection by GATA-4 gene engineered mesenchymal stem cells is partially mediated by translocation of miR-221 in microvesicles. *PLoS One*. 2013;8(8):e73304. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073304>
 79. Bodart-Santos V, de Carvalho LRP, de Godoy MA, et al. Extracellular vesicles derived from human Wharton's jelly mesenchymal stem cells protect hippocampal neurons from oxidative stress and synapse damage induced by amyloid- β oligomers. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):332. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1432-5>
 80. Qian X, Xu C, Fang S, et al. Exosomal microRNAs derived from umbilical mesenchymal stem cells inhibit hepatitis C virus infection. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(9):1190–1203. doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0348>
 81. Xin H, Wang F, Li Y, et al. Secondary release of exosomes from astrocytes contributes to the increase in neural plasticity and improvement of functional recovery after stroke in rats treated with exosomes harvested from microRNA 133b-overexpressing multipotent mesenchymal stromal cells. *Cell Transplant*. 2017;26(2):243–257. doi: <https://doi.org/10.3727/096368916X693031>

82. Jiang Z-Z, Liu Y-M, Niu X, et al. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type I diabetes in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:24. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0287-2>
83. Liang GF, Zhu Y, Ali DJ, et al. Engineered exosomes for targeted co-delivery of miR-21 inhibitor and chemotherapeutics to reverse drug resistance in colon cancer. *J Nanobiotechnol.* 2020;18(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0563-2>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, г.н.с. [**Igor V. Maiborodin**, MD, PhD, Professor, Chief Researcher]; **адрес:** 630117, Новосибирск, ул. акад. Тимакова, д. 2
[address: 8, Akademika Lavrenteva str., 630090, Novosibirsk, Russia]; **e-mail:** imai@mail.ru, **SPIN-код:** 8626-5394, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Маслов Роман Владимирович, к.м.н. [**Roman V. Maslov**, MD, PhD]; **e-mail:** pathol@inbox.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4472-859X>

Рягузов Максим Евгеньевич, к.м.н. [**Maxim E. Ryaguzov**, MD, PhD]; **e-mail:** pathol@inbox.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5279-3650>

Майбородина Виталина Игоревна, д.м.н. [**Vitalina I. Maiborodina**, MD, PhD]; **e-mail:** mai_@mail.ru, **SPIN-код:** 8492-6291, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [**Mikhail I. Voevoda**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** director@frcftm.ru, **SPIN-код:** 6133-1780, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>