

Обзор  
УДК 611-612

## Биологические функции внеклеточных везикул человека

Сергей Петрович Щава

Дальневосточный федеральный университет,  
Владивосток, Российская Федерация  
✉ sergey\_schava@yahoo.com

**Аннотация.** Внеклеточные везикулы представляют собой секрет практически всех клеток человека. Они выполняют регуляторную функцию, обеспечивая межклеточное взаимодействие в широком спектре физиологических и патологических процессов. Изучение механизмов таргетного везикулярного влияния на нейродегенеративные процессы, постишемический неоангиогенез, опухолевый рост, дифференцировку стволовых клеток, формирование иммунитета является перспективным в поиске новых терапевтических стратегий. Спектр транспортируемых внеклеточными везикулами протеинов и нуклеиновых кислот специфичен, что делает возможным их клеточную и тканевую идентификацию. Присутствие везикул в биологических жидкостях, таких как кровь, плазма, моча, спинномозговой ликвор, грудное молоко, может послужить основой для их использования в качестве новых диагностических маркеров. Обзор содержит современные данные об истории изучения, классификации, характеристиках и биологических функциях внеклеточных везикул человека, возможностях их клинического применения.

**Ключевые слова:** внеклеточные везикулы, экзосомы, микровезикулы, апоптозные тельца, структура, биологические функции, клиническое использование

**Для цитирования:** Щава С.П. Биологические функции внеклеточных везикул человека // Клиническая и фундаментальная медицина. 2025. Т. 1, № 2. С. 52–68.

Original article

## Biological functions of the human extracellular vesicles

Sergey P. Shchava

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation  
✉ sergey\_schava@yahoo.com

**Abstract.** Extracellular vesicles are a secretion of almost all human cells. They perform a regulatory function, providing intercellular interaction in a wide range of physiological and pathological processes. Studying the mechanisms of targeted vesicular influence on neurodegenerative processes, post-ischemic neoangiogenesis, tumor growth, stem cell differentiation, and immunity formation is promising in the search for new therapeutic strategies. The spectrum of proteins and nucleic acids transported by extracellular vesicles is specific, which makes their cellular and tissue identification possible. The presence of vesicles in biological fluids such as blood, plasma, urine, cerebrospinal fluid, and breast milk can serve as a basis for their use as new diagnostic markers. The review contains modern data on the history of the study, classification, characteristics and biological functions of human extracellular vesicles, and the possibilities of their clinical application.

**Keywords:** extracellular vesicles, exosomes, microvesicles, apoptotic bodies, structure, biological functions, clinical implementation

**For citation:** Shchava S.P. Biological functions of the human extracellular vesicles. *Clinical and Fundamental Medicine*, 2025, vol. 1, no. 2, pp. 52–68. (In Russ.).

## 1. История открытия и изучения внеклеточных везикул

Несмотря на стремительно возрастающую в последние годы научную популярность исследования роли внеклеточных везикул в патогенезе различных состояний, история их открытия связана с изучением процессов гемокоагуляции и насчитывает к настоящему моменту уже несколько десятков лет. Так, в 1946 году Chargaff и West, исследуя влияние высокоскоростного центрифугирования на процессы свёртывания, обнаружили, что не содержащая тромбоциты плазма крови сохраняет коагуляционный потенциал [1]. Это шло вразрез с господствующей на тот момент теорией о необходимости наличия тромбоцитов для запуска коагуляционных процессов. Затем в 1967 году британский учёный Peter Wolf обнаружил в плазме крови богатые фосфолипидами субклеточные частицы, концентрация которых значительно повышалась в насыщенной тромбоцитами плазме. Эти частицы, синтезируемые тромбоцитами и имеющие подобные третьему тромбоцитарному фактору коагуляционные свойства, P. Wolf назвал термином «тромбоцитарная пыль», заменённым затем на термин «микрочастицы» [2].

Впоследствии с использованием электронной микроскопии были получены изображения везикул, высвобождаемых в плазму крови активированными тромбином тромбоцитами [3]. Было обнаружено, что микрочастицы формируются в виде мембранных комплексов на поверхности тромбоцитов и затем группами поступают в циркулирующий кровоток, где участвуют в процессах тромбообразования. В 1971 году Crawford описал АТФ-азную активность микрочастиц, сходную с активностью сократительного белка тромбоцитов тромбостенина, что, по его предположению, подтверждало тромбоцитарное происхождение содержащихся в плазме везикул. В поддержку этой теории он приводил тот факт, что псевдоподии тромбоцитов содержат мембранные вакуоли, сходные по размеру и структуре с выделенными из плазмы внеклеточными везикулами [4].

В 1982 году George предположил, что источником циркулирующих микрочастиц могут быть не только тромбоциты. Используя метод иммуноэлектрофореза с антителами к гликопротеиновому мембранному комплексу тромбоцитов Пв/Ша, он установил, что часть полученных из плазмы и сыворотки крови микрочастиц не взаимодействовала с мембранными антителами. Это являлось косвенным признаком, указывающим на нетромбоцитарное происхождение части внеклеточных везикул [5].

В последующие десятилетия были идентифицированы микрочастицы, синтезируемые помимо тромбоцитов и другими типами клеток, такими как моноциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Так, в советской научной литературе 1980-х годов описывалось наличие в эндотелиоцитах микропиноцитозных везикул, клеточный транспорт которых характеризовался как «специальный вид физиологической активности», функциональное значение которого на тот момент оставалось не до конца ясным [6]. Pan и Johnstone указывали на то, что эритроциты экспрессируют микрочастицы со своей поверхности при неблагоприятных метаболических условиях. Кроме того, отмечалось, что в опыте *in vitro* созревающие ретикулоциты экстернализируют рецепторы к трансферрину в составе внеклеточных везикул [7].

Также впоследствии было установлено, что синтезируемые в присутствии внеклеточных везикул тканевые факторы всегда содержатся в значительных концентрациях при различных патологических процессах, таких как атеросклероз, диабет, сепсис, лёгочная гипертензия, респираторный дистресс-синдром, и практически никогда – в здоровых тканях. Эти исследо-

вания позволили рассматривать внеклеточные везикулы не только в аспекте их прокоагуляционных свойств, но и как медиаторов специфической межклеточной коммуникации. В 2000-х годах было обнаружено, что везикулы содержат РНК, в т.ч. мРНК, и сильно варьируют по размеру, содержанию и мембранному составу в зависимости от источника происхождения [8].

Ввиду постепенного накопления большого количества экспериментальных работ, посвящённых выделению внеклеточных везикул из различных биологических сред, появилась необходимость в стандартизации описания качественных характеристик и выработки единой классификации микрочастиц. Так, в 2005 году Подкомитет сосудистой биологии Международного сообщества по тромбозу и гемостазу (The International Society on Thrombosis and Haemostasis) охарактеризовал внеклеточные везикулы как частицы клеточного происхождения размером 0,1–1 мкм, не имеющие ядра и функции самовоспроизведения, обладающие цитоскелетом и несущие на поверхности плазматической мембраны определённое количество фосфолипида фосфатидилсерина [9].

## 2. Общая характеристика внеклеточных везикул

В более ранних работах, посвящённых изучению морфологии микрочастиц, их форма традиционно описывалась как «чашеобразная». Однако, по мнению современных авторов, чашеобразные очертания клетки приобретали в результате дегидратации, обусловленной фиксацией, окрашиванием и визуализацией в вакуумной среде с помощью сканирующей электронной микроскопии, являющейся довольно агрессивной по отношению к исследуемому материалу [10]. Исследования быстрозамороженных образцов более щадящим методом криоэлектронной микроскопии, в результате которой материал остаётся полностью гидратированным, демонстрируют как ровную круглую форму внеклеточных везикул, так и определённый их полиморфизм (рис. 1) [11].

Плазматическая мембрана внеклеточных везикул имеет двухслойную фосфолипидно-белковую структуру, соотношение компонентов в которой определяется морфологическими характеристиками родительской клетки и стимулами, повлиявшими на образование самой везикулы. В этой связи исследование происхождения внеклеточных везикул часто заключается в оценке белково-липидной композиции в мембранах всей выделенной популяции методом вестерн-блоттинга и последующей спектроскопией либо единичных микрочастиц методом проточной цитометрии. Среди фосфолипидов наружного слоя мембраны преобладают отрицательно заряженные фосфатидилсерин, участвующий в активации коагуляционных факторов, фосфатидилэтаноламин, церамид, сфингомиелин и фосфатидилхолин [12]. Предполагается, что сфингомиелин в паре с другим компонентом плазматической мембраны внеклеточных везикул холестеринном могут образовывать микродомены по типу липидных рафтов [13]. Кроме того, холестерин и насыщенные жирные кислоты сфинголипидов стабилизируют мембрану, придавая ей структурную жёсткость и устойчивость к воздействию изменяющейся окружающей среды. Также имеются данные, что церамид и лизобифосфатидная кислота LBPА участвуют в процессах внутриклеточного биосинтеза везикул [14, 15].

В состав белковой композиции внеклеточных везикул могут входить как общие для большинства популяций компоненты, так и специфичные, отражающие локализацию, клеточное происхождение, механизм их секреции, а также обуславливающие секрецию патологические стимулы, такие как гипоксия [16, 17]. Наибольшую фракцию представляют тетраспанины,

семейство из более чем тридцати трансмембранных белков, таких как CD9, CD63, CD81, CD82, образующих в мембранах сеть из микродоменов [18]. Тетраспанины вкупе с другими протеинами внеклеточных везикул (белки теплового шока HSP-70, HSP-90, молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II, белки TSG101 и Alix) часто используются как маркеры в детекции общей популяции внеклеточных везикул [19].

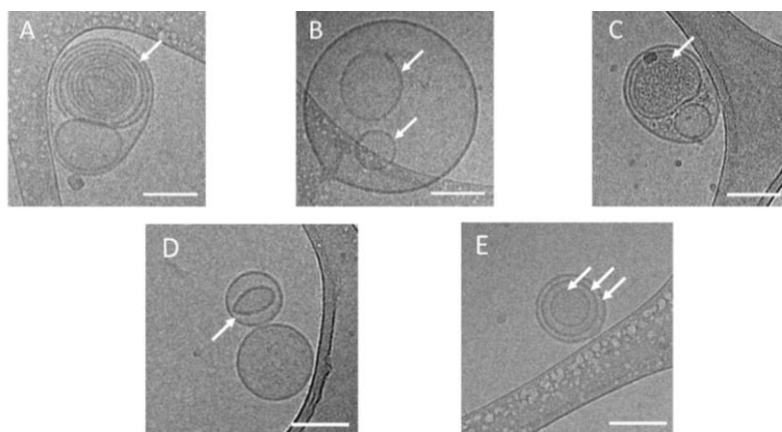


Рис. 1. Морфологические варианты внеклеточных везикул:  
 А – многодольчатая, В – круглая, С – выпуклая, D – однодольчатая плоская, Е – плоская.  
 Криоэлектронная микроскопия. Стрелки указывают на содержимое внеклеточных везикул.  
 Масштаб 100 нм [11]

Fig. 1. Morphologies of extracellular vesicles:  
 A – multilobed, B – round, C – elongated bulging, D – single-lobed flat, E – flat.  
 Arrows point to the vesicle's content. Cryoelectron microscopy. Bar 100 nm [11]

Цитокины и хемокины также входят в компонентный состав внеклеточных везикул, что обуславливает активное участие последних в ряде патофизиологических процессов. Так, медиаторы воспалительных реакций интерлейкины IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , IL-18 синтезируются клетками и транспортируются в таргетную зону в том числе с помощью внеклеточных везикул [20].

Генетическая информация во внеклеточных везикулах представлена в виде существующих в различных формах РНК и ДНК. Несмотря на то что вариативность содержания различных форм РНК зависит от источника происхождения и способа детекции нуклеиновых кислот, считается, что внеклеточные везикулы содержат в основном функциональную матричную РНК и её фрагменты, длинные некодирующие цепи РНК, микроРНК, рибосомальную РНК и фрагменты транспортной РНК [21]. В отличие от мРНК клеток, содержащих от 400 до 12000 нуклеотидов, преимущественная длина мРНК внеклеточных везикул составляет менее 300 нуклеотидов [22].

Считается, что передача РНК материнской клеткой избирательна и происходит в виде активного сортирующего процесса, т.е. микрочастицы-реципиенты селективно насыщаются определёнными видами РНК и их фрагментами. Этот процесс контролируется семейством ядерных рибонуклеопротеинов A2/B1 [23]. Кроме того, захват РНК внеклеточными везикулами ограждает её от разрушения циркулирующими в кровотоке рибонуклеазами.

Физиологическое значение присутствия ДНК во внеклеточных везикулах в настоящий момент недостаточно исследовано. Имеются данные о том, что различные популяции внеклеточных везикул содержат различные виды ДНК, такие как митохондриальная, одноцепочеч-

ная и двухцепочечная ДНК [24, 25]. Как и РНК, изменённая митохондриальная ДНК передаётся от клетки к клетке посредством внеклеточных везикул, что, по-видимому, является альтернативным путём горизонтального трансфера генетической информации, которая может использоваться в качестве биомаркеров различных патологических состояний [26].

### 3. Виды внеклеточных везикул и их биологические функции

#### 3.1 Классификация внеклеточных везикул

Основным критерием, применяющимся в настоящее время для разделения внеклеточных везикул на подгруппы, является их размер. На этом же основывается и метод выделения необходимой подгруппы в опыте, когда при центрифугировании исследуемого образца везикулы с большим размером и плотностью отделяются от меньших по плотности и размеру.

Таблица / Table 1

**Основные виды внеклеточных везикул и их краткая характеристика [27]**  
The main types of extracellular vesicles and their brief characteristics [27]

| Название          | Размер       | Способ образования  | Основные маркеры                                    | Биологические функции   |
|-------------------|--------------|---|---|---|
| Экзосомы          | 30–100 нм    | Посредством формирования мультивезикулярных эндосом, секрецией непосредственно с поверхности клетки | CD9, CD63, CD81, CD82, Alix, Hsp 70, Hsp 90, TSG101 | Стимуляция неоангиогенеза, протекция тканей при ишемии и реперфузии, участие в дифференцировке сосудистой сети эмбриона, формирование иммунного статуса новорождённого, презентация антигена и модуляция иммунного ответа, участие в дифференцировке стволовых клеток |
| Микровезикулы     | 100–1000 нм  | Путём блеббинга – высвобождения частиц непосредственно с поверхности материнской клетки             | Фосфатидилсерин, аннексин V, флотиллин-2, CD40      | Стимуляция неоангиогенеза, прокоагуляционное действие, участие в костной минерализации, участие в опухолевом росте, участие в прогрессировании нейродегенеративных процессов  |
| Апоптотные тельца | 1000–5000 нм | Образуются в финальной стадии клеточной фрагментации в результате апоптоза                          | ДНК, гистоны, аннексин V, тромбоспондин, белок C3b  | Участие в формировании антибактериального иммунного ответа, участие в отторжении трансплантационных органов, стимуляция роста эндотелиоцитов, передача антигенов антигенпрезентирующим клеткам  |

Так, выделяют три основные группы внеклеточных везикул: экзосомы размером 30–100 нм в диаметре, микровезикулы – от 100 до 1000 нм, и апоптотные тельца, имеющие размер 1000–5000 нм (табл. 1). Экзосомы и микровезикулы часто объединяют в подгруппу «малые

внеклеточные везикулы» (sEVs) вследствие технических сложностей в их разделении и схожести физиологических функций [28].

### 3.2. Экзосомы

К настоящему моменту собрана большая доказательная база, подтверждающая регуляторную роль экзосом в широком спектре физиологических и патологических процессов человеческого организма, осуществляющуюся посредством межклеточной коммуникации, где экзосомы выступают в роли эффекторов, синтезируясь одними клетками и влияя на другие.

Экзосомы могут модулировать иммунный ответ, транспортируя как определённые лиганды и рецепторы, так и функциональную генетическую информацию [29]. Презентация антигена реализуется путём взаимодействия экзосом с различными иммунокомпетентными клетками, такими как Т- и В-лимфоциты, НК и дендритными клетками, например при опухолевой инвазии [30]. В свою очередь, экзосомы, экспрессируемые опухолевыми клетками и содержащие регуляторный протеин Галектин-1 (Gal-1), способны подавлять иммунный ответ организма-хозяина за счёт увеличения количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [31].

Формирование здорового иммунного статуса новорождённого также может осуществляться посредством экзосомального трансфера микроРНК ребёнку с грудным молоком матери. Установлено, что содержание высоких концентраций в экзосомах микроРНК-155 и микроРНК-181a, модулирующих регуляцию, дифференцировку и функционирование НК-клеток, В-клеток и Т-клеток, наблюдается в первые шесть месяцев лактации и значительно снижается в дальнейшем [32].

Участие экзосом в дифференцировке эмбриональной сосудистой системы и неоангиогенезе реализуется посредством Notch-сигналинга, функционирование которого обуславливается транспортировкой экзосомами  $\delta$ -подобного лиганда 4 (Dll4) между эндотелиальными клетками. Экспрессия Dll4, играющего ключевую роль в регуляции васкулогенеза, усиливается в эндотелиальных клетках в ответ на проангиогенную стимуляцию основного фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к активизации коллатерального роста капилляров и организации новой сосудистой сети [33, 34].

Экзосомы, содержащие микроРНК-128-3p, названы ключевым фактором в опухолевом микроокружении при раке желудка, ввиду их способности стимулировать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и ускорять неоангиогенез, значительно влияя на канцерогенез и метастазирование [35]. Клетки глиобластомы также стимулируют опухолевый васкулогенез посредством секреции экзосом, содержащих сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGFA) [36]. Полученные из стволовых клеток рака яичника экзосомы в большом количестве содержат CD-109, являющийся прогностически неблагоприятным фактором в терапии заболевания [37].

Экзосомы ускоряют заживление ран, снижая синтез в тканях провоспалительных медиаторов интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и увеличивая при этом синтез противовоспалительных интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ) [38, 39].

Одна из важнейших функций экзосом заключается в их участии в дифференцировке стволовых клеток. Этот процесс наблюдается при действии патологических стимулов на целевые клетки, в ответ на которые ими секретируются экзосомы, содержащие микроРНК,

мРНК, протеины и биоактивные липиды. Интернализация этих экзосом стволовыми клетками приводит к дифференцировке последних в повреждённые патологическим стимулом клетки [40]. В условиях редуцированного кровотока, например при миокардиальной ишемии, стволовые клетки увеличивают экзосом-опосредованный синтез как микроРНК, обуславливающих плюрипотентность последних (микроРНК-344d-3р, микроРНК-187-3р, микроРНК-376a-3р), так и микроРНК, усиливающих ангиогенный потенциал эндотелиоцитов и их устойчивость к гипоксии (микроРНК-325-3р, микроРНК-202-3р) [41].

Дифференцировка стволовых клеток в опухолевые может происходить под воздействием экзосом, экспрессированных самими опухолевыми клетками. Так, в опыте *in vivo* было установлено, что взаимодействие экзосом, полученных из опухолевых клеток молочной железы, с мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани приводит к повышению проонкогенных факторов SDF-1, VEGF, CCL5 и TGF $\beta$  в очаге взаимодействия и заставляет дифференцироваться стволовые клетки в опухолевые миофибробласты [42].

### 3.3. Микровезикулы

Микровезикулы, так же как и экзосомы, экспрессируются различными клетками человеческого организма и в условиях нормальной физиологии, и под воздействием различных патологических процессов. В этой связи функции микровезикул определяются их клеточным происхождением, условием их синтеза и характером содержимого. Так, например, микровезикулы, секретируемые эндотелиальными клетками, участвуют в процессах ангиогенеза, микровезикулы нейтрофилов могут выступать как провоспалительные медиаторы в очаге воспаления, а микровезикулы, экспрессированные скелетными миоцитами, инициируют костную минерализацию.

Известно, что микровезикулы, экспрессируемые активированными тромбоцитами, выступают как прокоагулянты благодаря экспозиции на своей поверхности тканевого фактора [43]. Прокоагулянтная активность микровезикул также усиливается у пациентов с циркулирующими в кровотоке инфекционными патогенами [44].

Опухолевые микровезикулы активно участвуют в прогрессии онкологического процесса, перенося как проангиогенные факторы VEGF, TGF- $\beta$ , микроРНК-1246, рецептор EGFRvIII, так и индоламин-2,3-диоксигеназу, подавляющую активность иммунных клеток [45, 46]. Матричные металлопротеиназы MMP2 и MMP9, содержащиеся в микровезикулах, обуславливают деградацию межклеточного матрикса и способствуют инвазии опухолевых клеток [47].

Имеются данные об участии микровезикул в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Так, Тау-белок, избыточное фосфорилирование которого наблюдается при болезни Альцгеймера, детектируется в больших количествах в микровезикулах нейронального происхождения, осуществляющих его перенос к неповреждённым клеткам [48]. Также в патогенезе болезни Альцгеймера принимают участие микроглиальные микровезикулы, опосредующие синтез нейротоксичной формы A $\beta$ -амилоида [49].

В условиях диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, развивающегося вследствие септического шока, отмечается увеличение концентрации микровезикул в циркулирующем кровотоке. При этом уровень микровезикул с такими эндотелий-специфичными эпитопами, как CD144, CD62E, CD106, остаётся невысоким, в то время как содержание мик-

ровезикул CD31<sup>+</sup>/CD41<sup>-</sup> лейкоцитарного и CD41<sup>+</sup> тромбоцитарного происхождения увеличивается значительно в сравнении с условиями нормальной физиологии [50].

Повышенное содержание циркулирующих в кровотоке микровезикул также детектируется у пациентов, страдающих нарушениями обменных процессов и эндокринными патологиями, такими как ожирение и инсулинзависимый сахарный диабет, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и инсульт. Отмечается, что снижение калорийности потребляемого рациона или применение бариатрической хирургии у пациентов с ожирением ведёт к значительному уменьшению содержания микровезикул в крови [51].

В плазме пациентов с острым коронарным синдромом, обусловленным нестабильными либо разорвавшимися атеросклеротическими бляшками, детектируется высокое содержание апоптотических микровезикул эндотелиального, эритроцитарного и тромбоцитарного происхождения [52]. Значительное влияние на дестабилизацию атеросклеротических бляшек оказывает лизофосфатидилхолин (LPC), содержащийся в циркулирующих в кровотоке микровезикулах и защищённый тем самым от деградации плазматическими лизофосфолипазами [53].

Наличие высоких концентраций в крови микровезикул, содержащих определённые компоненты, может являться важным прогностическим фактором в развитии неблагоприятных сосудистых событий, связанных с атеросклерозом. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов со стабильной стенокардией напряжения выявлялось повышенное содержание циркулирующих в крови микровезикул с поверхностными маркерами CD3<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> и SMA- $\alpha$ <sup>+</sup>, что связано с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф [54]. Также отмечается, что в первые несколько часов после развития острого коронарного синдрома в крови повышается уровень микровезикул лимфоцитарного CD3<sup>+</sup> и моноцитарного CD14<sup>+</sup> происхождения, а также микровезикул CD45<sup>+</sup>, прямопропорционально коррелирующих с тяжестью коронарного события и возможной смертностью после него [55, 56]. Кроме того, известно, что микровезикулы, экспрессированные моноцитами фенотипа M2, содержатся в больших концентрациях в крови пациентов в первые 12 часов после развития геморрагического инсульта [57].

### 3.4. Апоптозные тельца

В отличие от остальных внеклеточных везикул, способных синтезироваться как в патологических условиях, так и в условиях нормальной физиологии, апоптозные тельца образуются в процессе запрограммированной клеточной смерти. В результате апоптотической гибели большинства человеческих клеток образуются везикулы размером 1000–5000 нм с экстрактурированным фосфатидилсерином [58].

Процесс образования апоптозных телец имеет три стадии: первая заключается в блеббинге цитоплазматической мембраны, вторая – в образовании апоптотических мембранных протрузий, а третья характеризуется клеточной фрагментацией. Ключевую роль в процессе образования апоптозных телец имеют киназы PAK2, LIMK1 и ROCK1 и трансмембранные протеины PANX1 и P1exB2. В результате происходит образование двух типов везикул: тельца первого типа содержат фрагменты ядра – ДНК, РНК и гистоны, второго – цитоплазму и клеточные органеллы [59]. Поверхностными маркерами образовавшихся везикул будут являться эпитопы материнских клеток, например CD146, CD45, CD3 и CD11b, детектируемые в определённых линиях эндотелиоцитов, Т-лимфоцитов и моноцитов [60]. Апоптозные тельца имеют меньший в сравнении с материнской клеткой размер и вследствие этого успешней фа-



гоцитируются макрофагами, распознающими такие маркеры, как перемещённый в результате экстернализации на поверхность частиц фосфатидилсерин, связанный с аннексином V, а также тромбоспондин и протеин С3b [61].

Биологическая роль апоптозных телец варьирует в зависимости от исходных функций их клеток-предшественников. Так, апоптозные тельца кардиомиоцитов и фибробластов усиливают дифференцировку и пролиферацию кардиальных стволовых клеток, положительно влияя на контрактильность миокарда в условиях доксирубицин-индуцированной кардиомиопатии [62]. Везикулы мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК КМ), подвергшихся апоптозу, интернализируются другими МСК КМ, промотируя их пролиферацию, миграцию и остеогенную дифференцировку [63]. В условиях гипоксического микроокружения такие везикулы стимулируют экспрессию эндотелиоцитами проангиогенных факторов, усиливая неоангиогенез и тканевую регенерацию [64].

Отмечается также, что апоптозные тельца, производные эндотелиальных клеток, стимулируют регенерацию эндотелия, ускоряя рост и дифференцировку эндотелиальных клеток-предшественников, синтезируемых костным мозгом и интенсивно поступающих в системный кровоток в ответ на ряд патологических стимулов, таких как повреждение сосудистой стенки, атеросклеротическое поражение эндотелия, инфаркт миокарда [65].

Помимо этого, апоптозные тельца принимают участие в аутоиммунных процессах, формировании антибактериального иммунитета и процессах отторжения трансплантированных органов. Так, везикулы, содержащие молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС), активируют Т-лимфоциты, реализуя таким образом процессы презентации антигена. Помимо молекул МНС, апоптозные тельца, образовавшиеся из инфицированных клеток, также содержат антигены инфекционного агента и способны передавать их антигенпрезентирующим клеткам, например дендритным [66].

#### **4. Заключение:**

##### **перспективы клинического использования внеклеточных везикул**

К настоящему моменту накоплен большой объём исследований, свидетельствующих о значительном потенциале использования внеклеточных везикул в клинической практике.

Тканевая специфичность, участие в широком спектре патологических процессов, длительное присутствие в биологических жидкостях в стабильном состоянии уже на начальных стадиях заболеваний позволяет с высокой эффективностью использовать внеклеточные везикулы в качестве новых диагностических маркеров. Это имеет огромное значение для раннего выявления патологий, имеющих высокую смертность, таких как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Так, внеклеточные везикулы предлагаются к использованию для минимально инвазивной жидкостной биопсии и верификации злокачественных образований, в том числе и сложно анатомически расположенных [67]. Изучается использование внеклеточных везикул в качестве маркеров риска венозных тромбозомболических осложнений миеломной болезни [68], а также таких грозных сосудистых осложнений, как инсульт, у пациентов с онкопатологией [69]. Разрабатываются и клинически исследуются первые анализаторы циркулирующих РНК внеклеточных везикул у пациентов с раком желудка [70], а также новые методы определения резистентности опухолей к иммунотерапии [71]. В качестве маркера, обладающего высокой прогностической ценностью в диагностике острого инфаркта миокарда,

предлагается использование длинных некодирующих экзосомальных РНК [72]. Причём отмечается, что повышение содержания в крови кардиоспецифичных экзосом на несколько часов опережает динамику традиционного маркера инфаркта миокарда – тропонина I [73].

Терапевтический потенциал использования внеклеточных везикул обусловлен содержащимся в них широким спектром нуклеиновых кислот, протеинов и липидов, защищённых от действия ферментов плазматической мембраной и обладающих высокой регуляторной активностью. Кардиопротективные и проангиогенные эффекты внеклеточных везикул, способность их малых форм проникать через гематоэнцефалический барьер, могут быть использованы в лечении пациентов, перенёвших острый инфаркт миокарда и инсульт [74, 75]. Способность к презентации антигенов внеклеточными везикулами может быть использована для производства вакцин, предназначенных в том числе и для иммунотерапии онкологических заболеваний [76, 77]. В качестве платформ селективной доставки активных молекул к целевым клеткам, главным образом микроРНК, влияющим на экспрессию различных генов, внеклеточные везикулы могут применяться в высокоэффективной терапии септических состояний [78], острых повреждений лёгких [79], реакций отторжения трансплантированных органов [80, 81], дегенеративных заболеваний суставов [82], болезней печени [83] и многих других. В этой связи остаётся открытым вопрос получения внеклеточных везикул с заданными характеристиками в достаточных для широкого применения количествах. Для этих целей в качестве источника везикул предлагается использовать сахаромыцеты (*Saccharomyces cerevisiae*) [84] и 3D биореакторные системы мезенхимальных стволовых клеток [85].

#### **Вклад авторов / Contribution of the authors**

Разработка дизайна статьи, подбор источников литературы и обработка данных, написание статьи.  
*Article's design development, collection of literature sources, article writing.*

#### **Соблюдение этических стандартов / Compliance with ethical standards**

В статье отсутствуют данные собственных экспериментов, выполненных с участием людей либо животных в качестве объектов исследований.

*There are no data of author's own trials with human or animal participation.*

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
*The authors declare no conflict of interest.*

#### **Список источников / References**

1. Chargaff E., West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J. Biol. Chem.*, 1946, vol. 166, pp. 189–197. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)34997-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)34997-9)
2. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br. J. Haematol.*, 1967, vol. 13, pp. 269–288. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>
3. Webber A.J., Johnson S.A. Platelet participation in blood coagulation aspects of hemostasis. *Am. J. Pathol.*, 1970, vol. 60, pp. 19–42. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2032888/>
4. Crawford N. The presence of contractile proteins in platelet microparticles isolated from human and animal platelet-free plasma. *Br. J. Haematol.*, 1971, vol. 21, pp. 53–69. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1971.tb03416.x>
5. George J.N., Thoi L.L., McManus L.M., Reimann T.A. Isolation of human platelet membrane microparticles from plasma and serum. *Blood*, 1982, vol. 60, pp. 834–840.

- DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V60.4.834.834>
6. Караганов Я.Л., Кердиваренко Н.В., Левин В.Н. Микроангиология. Кишинев, Штиинца, 1982. 247 с.  
Karaganov Ya.L., Kerdivarenko N.V., Levin V.N. Microangiology. Kishenev, Shtiintsa, 1982. 247 p. (In Russ.).
  7. Pan B.-T., Johnstone R.M. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in Vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*, 1983, vol. 33, pp. 967–978. DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90040-5)
  8. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A., Sjostrand M., Lee J.J., Lotvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell. Biol.*, 2007, vol. 9, pp. 654–659. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb1596>
  9. Freyssinet J.-M., Dignat-George F. More on: measuring circulating cell-derived microparticles. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 3(3), pp. 613–614. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01169.x>
  10. Van der Pol E., Boing A.N., Harrison P., Struk A., Nieuwland R. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharm. Rev.*, 2012, vol. 64, no. 3, pp. 676–705. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.112.005983>
  11. Kurtjak M., Kereiche S., Klepac D., Križan H., Perčić M., Krušić Alić V., Lavrin T., Lenassi M., Wechtersbach K., Kojc N., Vukomanović M., Zrna S., Biberić M., Domitrović R., Grabušić K., Malenica M. Unveiling the native morphology of extracellular vesicles from human cerebrospinal fluid by atomic force and cryogenic electron microscopy. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 6, art. 1251. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061251>
  12. Biro E., Akkerman J.W., Hoek F.J., Gorter G., Pronk L.M., Sturk A. The phospholipid composition and cholesterol content of platelet-derived microparticles: a comparison with platelet membrane fractions. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, vol. 3, pp. 2754–2763. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01646.x>
  13. Del Conde I., Shrimpton C.N., Thiagarajan P., Lopez J.A. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*, 2005, vol. 106, pp. 1604–1611. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1095>
  14. Trajkovic K., Hsu C., Chiantia S., Rajendran L., Wenzel D., Wieland F. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*, 2008, vol. 319, no. 5867, pp. 1244–1247. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1153124>
  15. Record M., Carayon K., Poirot M., Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell–cell communication and various pathophysiological processes. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1841, no. 1, pp. 108–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2013.10.004>
  16. Braga C.L., da Silva L.R., Santos R.T., de Carvalho L.R.P., Mandacaru S.C., Trugilho M.R. de O., Rocco P.R.M., Cruz F.F., Silva P.L. Proteomics profile of mesenchymal stromal cells and extracellular vesicles in normoxic and hypoxic conditions. *Cytotherapy*, 2022, vol. 24, no. 12, pp. 1211–1224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.08.009>
  17. Ostergaard O., Nielsen C.T., Iversen L.V., Jacobsen S., Tanassi J.T., Heegaard N.H. Quantitative proteome profiling of normal human circulating microparticles. *J. Proteome Res.*, 2012, vol. 11, no. 4, pp. 2154–2163. DOI: <https://doi.org/10.1021/pr200901p>
  18. Caby M.P., Lankar D., Vincendeau-Scherrer C., Raposo G., Bonnerot Ch. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *International Immunology*, 2005, vol. 17, no. 7, pp. 879–887. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh267>
  19. Fernandes L.R., Rocha V.B., Carregari V.C., Urbani A., Palmisano G. A perspective on extracellular vesicles proteomics. *Front. Chem.*, 2017, vol. 5, art. 102. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00102>

20. Qu Y., Franchi L., Nunez G., Dubyak G.R. Nonclassical IL-1 beta secretion stimulated by P2X7 receptors is dependent on inflammasome activation and correlated with exosome release in murine macrophages. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 3, pp. 1913–1925. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1913>
21. Fischer S., Deindl E. Characterization of RNA in extracellular vesicles. *Appl. Sci.*, 2021, vol. 11, no. 16, art. 7520. DOI: <https://doi.org/10.3390/app11167520>
22. Chen T.S., Lai R.C., Lee M.M., Choo A.B., Lee C.N., Lim S.K. Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic. Acids. Res.*, 2010, vol. 38, no. 1, pp. 215–224. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkp857>
23. Villarroya-Beltri C., Gutierrez-Vazquez C., Sanchez-Cabo F., Perez-Hernandez D., Vazquez J., Martin-Cofreces N., Martinez-Herrera D.J., Pascual-Montano A., Mittelbrunn M., Sánchez-Madrid F. Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat. Commun.*, 2013, vol. 4, art. 2980. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms3980>
24. Balaj L., Lessard R., Dai L., Cho Y.J., Pomeroy S.L., Brakefield X.O., Skog J. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat. Commun.*, 2011, vol. 2, art. 180. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms1180>
25. Guescini M., Genedani S., Stocchi V., Agnati L.F. Astrocytes and Glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA. *J. Neural. Transm.*, 2010, vol. 117, pp. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0288-8>
26. Ghanam J., Chetty V.K., Barthel L., Reinhardt D., Hoyer P.-F., Thakur B.K. DNA in extracellular vesicles: from evolution to its current application in health and disease. *Cell. Biosci.*, 2022, vol. 12, art. 37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00771-0>
27. Щава С.П., Степанов Е.В., Сорокин В.А. Роль экзосом в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Трансляционная медицина. 2020. Т. 7, № 5. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-5-17-28>  
Schava S.P., Stepanov E.V., Sorokin V.A. The exosomes role in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Translational Medicine*, 2020, vol. 7, no. 5, pp. 17–28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-5-17-28>
28. Sędzik M., Rakoczy K., Sleziaik J., Kisiel M., Kraska K., Rubin J., Łuniewska W., Choromańska A. Comparative analysis of exosomes and extracellular microvesicles in healing pathways: insights for advancing regenerative therapies. *Molecules*, 2024, vol. 29, no. 15, art. 3681. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29153681>
29. El Safadi D., Mokhtari A., Krejbich M., Lagrave A., Hirigoyen U., Lebeau G., Viranaicken W., Krejbich-Trotot P. Exosome-mediated antigen delivery: unveiling novel strategies in viral infection control and vaccine design. *Vaccines*, 2024, vol. 12, no. 3, art. 280. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines12030280>
30. Afshar Y., Sharifi N., Kamroo A., Yazdanpanah N., Saleki K., Rezaei N. Implications of glioblastoma-derived exosomes in modifying the immune system: state-of-the-art and challenges. *Rev. Neurosci.*, 2025, vol. 36, no. 3, pp. 315–325. DOI: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2024-0095>
31. Maybruck B.T., Pfannenstiel L.W., Diaz-Montero M., Gastman B.R. Tumor-derived exosomes induce CD8+ T cell suppressors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2017, vol. 5, art. 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0269-7>
32. Mittelbrunn M., Gutiérrez-Vázquez C., Villarroya-Beltri C., González S., Sánchez-Cabo F., González M.Á., Bernad A., Sánchez-Madrid F. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat. Commun.*, 2011, vol. 2, art. 282. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms1285>
33. Sheldon H., Heikamp E., Turley H., Dragovic R., Thomas P., Oon C.E., Leek R., Edelmann M., Kessler B., Sainson R.C., Sargent I., Li J.-L., Harris A. New mechanism for Notch signaling to endothelium

- at a distance by Delta-like 4 incorporation into exosomes. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 13, pp. 2385–2394. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-239228>
34. Brzozova M., Wojnicz R., Kowalczyk-Ziomek G., Helewski K. The Notch ligand Delta-like 4 (DLL4) as a target in angiogenesis-based cancer therapy? *Contemp. Oncol.*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 234–237. DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2013.35588>
35. Yan H., Cai X., Zhang J., Zhao H., Wu H., Zhang J., Xu L., Liu S., Zang Y., Fu S. Gastric cancer cell-derived exosomal miRNA-128-3p promotes angiogenesis by targeting SASH1. *Front Oncol.*, 2024, vol. 14, art. 1440996. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1440996>
36. Tian Y., Gao X., Yang X., Chen S., Ren Y. VEGFA contributes to tumor property of glioblastoma cells by promoting differentiation of myeloid-derived suppressor cells. *BMC Cancer*, 2024, vol. 24, art. 1040. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12803-8>
37. Kim Y.E., Kim J.S., Shin M.J., Lee S.Y., Kim D.K., Lee N.K., Kwon Y.W., Choi K.U., Suh D.S., Kim B.S., Jeong S., Kim J.H. Identification of CD109 in the extracellular vesicles derived from ovarian cancer stem-like cells. *BMB Rep.*, 2024, vol. 57, no. 12, art. 527–532. DOI: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2024-0012>
38. Zhang Q., Han L., Luo X., Bao Y., Wang S., Li T., Huo J., Meng X. Enhancing inhibitory effect in SMMC-7721 hepatoma cells through combined treatment of gallic acid and hUC-MSCs-Exos. *Int. Immunopharmacol.*, 2025, vol. 144, art. 113704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113704>
39. Zhang S., Lu X., Chen J., Xiong S., Cui Y., Wang S., Yue C., Han Q., Yang B. Promotion of angiogenesis and suppression of inflammatory response in skin wound healing using exosome-loaded collagen sponge. *Front. Immunol.*, 2024, vol. 15, art. 1511526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1511526>
40. Zhang C., Bao L.R., Yang Y.T., Wang Z., Li Y. Role of M2 macrophage exosomes in osteogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells under high-glucose and high-insulin. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2022, vol. 53, no. 1, pp. 63–70. DOI: <https://doi.org/10.12182/20220160207>
41. Łabędź-Masłowska A., Vergori L., Kędracka-Krok S., Karnas E., Bobis-Wozowicz S., Sekuła-Stryjewska M., Sarna M., Andriantsitohaina R., Zuba-Surma E.K. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles exert pro-angiogenic and pro-lymphangiogenic effects in ischemic tissues by transferring various microRNAs and proteins including ITGa5 and NRP1. *J. Nanobiotechnology*, 2024, vol. 22, art. 60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02304-y>
42. Cho J.A., Park H., Lim E.H., Lee K.W. Exosomes from breast cancer cells can convert adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into myofibroblast-like cells. *Int. J. Oncol.*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 130–138. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1193>
43. Protopapas A.A., Takardaki A., Protopapa N., Papagiouvanni I., Protopapas A.N., Skoura L., Savopoulos C., Goulis I. Microvesicle tissue factor procoagulant activity is elevated and correlated with disease severity in patients with cirrhosis. *Liver Int.*, 2024, vol. 45, no. 4, art. e16192. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.16192>
44. Madkhali A.M., Mobarki A.A., Ghzwani A.H., Al-Mekhlafi H.M., Zhranei A., Osais A., Sohel A., Othman B., Dobie G., Hamali H.A. Elevated levels of procoagulant microvesicles and tissue-factor bearing microvesicles in malaria patients. *Int. J. Gen. Med.*, 2023, vol. 16, pp. 1205–1215. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S402212>
45. Al-Nedawi K., Meehan B., Micallef J., Lhotak V., May L., Guha A., Rak J. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat. Cell. Biol.*, 2008, vol. 10, pp. 619–624. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncb1725>
46. Yamada N., Tsujimura N., Kumazaki M., Shinohara H., Taniguchi K., Nakagawa Y., Naoe T., Akao Y. Colorectal cancer cell-derived microvesicles containing microRNA-1246 promote an-

- giogenesis by activating Smad 1/5/8 signaling elicited by PML down-regulation in endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2014, vol. 1839, no. 11, pp. 1256–1272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.09.002>
47. Kassassir H., Papiewska-Pajak I., Kryczka J., Boncela J., Kowalska M.A. Platelet-derived microparticles stimulate the invasiveness of colorectal cancer cells via the p38MAPK-MMP-2/MMP-9 axis. *Cell. Commun. Signal.*, 2023, vol. 21, art. 51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01066-8>
  48. Dujardin S., Bégard S., Caillierez R., Lachaud C., Delattre L., Carrier S., Loyens A., Galas M.C., Bousset L., Melki R., Aurégan G., Hantraye P., Brouillet E., Buée L., Colin M. Ectosomes: a new mechanism for non-exosomal secretion of tau protein. *PLoS One.*, 2014, vol. 9, no. 6, art. e100760. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100760>
  49. Joshi P., Turola E., Ruiz A., Bergami A., Libera D.D., Benussi L., Giussani P., Magnani G., Comi G., Legname G., Ghidoni R., Furlan R., Matteoli M., Verderio C. Microglia convert aggregated amyloid- $\beta$  into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles. *Cell Death Differ.*, 2014, vol. 21, pp. 582–593. DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.180>
  50. Lehner G.F., Harler U., Haller V.M., Feistritz C., Hasslacher J., Dunzendorfer S., Bellmann R., Joannidis M. Characterization of microvesicles in septic shock using high-sensitivity flow cytometry. *Shock*, 2016, vol. 46, no. 4, pp. 373–381. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000657>
  51. Cheng V., Kashyap S.R., Schauer P.R., Kirwan J.P., McCrae K.R. Restoration of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery is associated with reduction in microparticles. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 2013, vol. 9, no. 2, pp. 207–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.09.026>
  52. Zacharia E., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Papageorgiou N., Pallantza Z., Miliou A., Mystakidi V.C., Simantiris S., Kriebardis A., Orolagos N., Valasiadi E., Papaioannou S., Galiatsatos N., Antoniadis C., Tousoulis D. Plasma signature of apoptotic microvesicles is associated with endothelial dysfunction and plaque rupture in acute coronary syndromes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2020, vol. 138, pp. 110–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.11.153>
  53. Diehl P., Nienaber F., Zaldivia M.T.K., Stamm J., Siegel P.M., Mellett N.A., Wessinger M., Wang X., McFadyen J.D., Bassler N., Puetz G., Htun N.M., Braig D., Habersberger J., Helbing T., Eisenhardt S.U., Fuller M., Bode C., Meikle P.J., Chen Y.C., Peter K. Lysophosphatidylcholine is a major component of platelet microvesicles promoting platelet activation and reporting atherosclerotic plaque instability. *Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 119, no. 8, pp. 1295–1310. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683409>
  54. Chiva-Blanch G., Suades R., Crespo J., Vilahur G., Arderiu G., Padró T., Corella D., Salas-Salvadó J., Arós F., Martínez-González M.A., Ros E., Fitó M., Estruch R., Badimon L. CD3(+)/CD45(+) and SMA- $\alpha$ (+) circulating microparticles are increased in individuals at high cardiovascular risk who will develop a major cardiovascular event. *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 208, pp. 147–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.01.211>
  55. Suades R., Padró T., Crespo J., Ramaola I., Martin-Yuste V., Sabaté M., Sans-Roselló J., Sionis A., Badimon L. Circulating microparticle signature in coronary and peripheral blood of ST elevation myocardial infarction patients in relation to pain-to-PCI elapsed time. *Int. J. Cardiol.*, 2016, vol. 202, pp. 378–387. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.011>
  56. Chiva-Blanch G., Bratseth V., Ritschel V., Andersen G.Ø., Halvorsen S., Eritsland J., Arnesen H., Badimon L., Seljeflot I. Monocyte-derived circulating microparticles (CD14+, CD14+/CD11b+ and CD14+/CD142+) are related to long-term prognosis for cardiovascular mortality in STEMI patients. *Int. J. Cardiol.*, 2017, vol. 15(227), pp. 876–881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.302>

57. Walsh K.B., Campos B., Hart K., Thakar C., Adeoye O. M2 monocyte microparticles are increased in intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2017, vol. 26, no. 10, pp. 2369–2375. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.027>
58. Poon I.K.H., Parkes M.A.F., Jiang L., Atkin-Smith G.K., Tixeira R., Gregory C.D., Ozkocak D.C., Rutter S.F., Caruso S., Santavanond J.P., Paone S., Shi B., Hodge A.L., Hulett M.D., Chow J.D.Y., Phan T.K., Baxter A.A. Moving beyond size and phosphatidylserine exposure: evidence for a diversity of apoptotic cell-derived extracellular vesicles in vitro. *J. Extracell. Vesicles*, 2019, vol. 8, no. 1, art. 1608786. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1608786>
59. Santavanond J.P., Rutter S.F., Atkin-Smith G.K., Poon I.K.H. Apoptotic bodies: mechanism of formation, isolation and functional relevance. *Subcell. Biochem.*, 2021, vol. 97, pp. 61–88. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-67171-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-67171-6_4)
60. Jiang L., Paone S., Caruso S., Atkin-Smith G.K., Phan T.K., Hulett M.D., Poon I.K.H. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry. *Sci. i Rep.*, 2017, vol. 7, art. 14444. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14305-z>
61. Akers J.C., Gonda D., Kim R., Carter B.S., Chen C.C. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.*, 2013, vol. 113, pp. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1084-8>
62. Tyukavin A.I., Belostotskaya G.B., Zakharov E.A., Ivkin D.Y., Rad'ko S.V., Knyazev N.A., Klimentko V.V., Bogdanov A.A., Suchkov S.V. Apoptotic bodies of cardiomyocytes and fibroblasts – regulators of directed differentiation of heart stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2020, vol. 170, pp. 112–117. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05015-0>
63. Li M., Xiaotao X., Huang H., Liang C., Gao X., Qi T., Xun X., Yang J., Liao L., Weidong T. The role of apoptotic bodies from different stages of apoptosis in maintaining the vitality of BMSCs. Preprint, v. 1. *Res. Square*, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-643891/v1>
64. Li Z., Wu M., Liu S., Liu X., Huan Y., Ye Q., Yang X., Guo H., Liu A., Huang X., Yang X., Ding F., Xu H., Zhou J., Liu P., Liu S., Jin Y., Xuan K. Apoptotic vesicles activate autophagy in recipient cells to induce angiogenesis and dental pulp regeneration. *Mol. Ther.*, 2022, vol. 30, no. 10, pp. 3193–3208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.05.006>
65. Hristov M., Erl W., Linder S., Weber P.C. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood*, 2004, vol. 104, no. 9, pp. 2761–2766. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3614>
66. Caruso S., Poon I.K.H. Apoptotic cell-derived extracellular vesicles: more than just debris. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9, art. 1486. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01486>
67. Wang D., Shen Y., Qian H., Jiang J., Xu W. Emerging advanced approaches for liquid biopsy: in situ nucleic acid assays of extracellular vesicles. *Theranostics*, 2024, vol. 14, no. 19, pp. 7309–7332. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.102437>
68. Charles S., Fatrara T., Bouriche T., Bonifay A., Lecompte T., Dignat-George F., Tardy B., Frere C., Lacroix R., Chalayer E. Tissue factor-bearing extracellular vesicles, procoagulant phospholipids and D-dimer as potential biomarkers for venous thromboembolism in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A comprehensive analysis. *Thromb. Res.*, 2025, vol. 10, no. 247, art. 109256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2025.109256>
69. Bang O.Y., Kim E.H., Oh M.J., Yoo J., Oh G.S., Chung J.W., Seo W.K., Kim G.M., Ahn M.J., Yang S.W. Circulating extracellular-vesicle-incorporated microRNAs as potential biomarkers for ischemic stroke in patients with cancer. *J. Stroke*, 2023, vol. 25, no. 2, pp. 251–265. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02327>
70. Guo Y., Luo S., Liu S., Yang C., Lv W., Liang Y., Ji T., Li W., Liu C., Li X., Zheng L., Zhang Y. Bimodal in situ analyzer for circular RNA in extracellular vesicles combined with machine learning

- for accurate gastric cancer detection. *Adv. Sci.*, 2025, vol. 12, no. 15, art. 2409202. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202409202>
71. Ye M., Mou L., Feng J., Wu L., Jin D., Hu X., Xu Q., Shu Y. Aptamer-proximity ligation coupled with rolling circle amplification strategy for an ultrasensitive analysis of tumor-derived extracellular vesicles PD-L1. *Anal. Chem.*, 2025, vol. 97, no. 4, pp. 2343–2350. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c05700>
72. Gu X., Hou J., Weng R., Rao J., Liu S. The diagnosis and prognosis value of circulating exosomal lncRNA MALAT1 and LNC\_000226 in patients with acute myocardial infarction: an observational study. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2024, vol. 12, no. 12, art. e70088. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.70088>
73. Kuwabara Y., Ono K., Horie T., Nishi H., Nagao K., Kinoshita M., Watanabe S., Baba O., Kojima Y., Shizuta S., Imai M., Tamura T., Kita T., Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2011, vol. 4, no. 4, pp. 446–454. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958975>
74. Gu J., You J., Liang H., Zhan J., Gu X., Zhu Y. Engineered bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes loaded with miR302 through the cardiomyocyte specific peptide can reduce myocardial ischemia and reperfusion (I/R) injury. *J. Transl. Med.*, 2024, vol. 22, art. 168. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04981-7>
75. Chiu Y.S., Wu K.J., Yu S.J., Wu K.L., Hsieh C.Y., Chou Y.S., Chen K.Y., Wang Y.S., Bae E.K., Hung T.W., Lin S.H., Lin C.H., Hsu S.C., Wang Y., Chen Y.H. Transplantation of exosomes derived from human Wharton's jelly mesenchymal stromal cells enhances functional improvement in stroke rats. *Cell Transplant.*, 2024, vol. 33. DOI: <https://doi.org/10.1177/09636897241296366>
76. Santos P., Almeida F. Exosome-based vaccines: history, current state, and clinical trials. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, art. 711565. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.711565>
77. Zhao W., Li X., Guan J., Yan S., Teng L., Sun X., Dong Y., Wang H., Tao W. Potential and development of cellular vesicle vaccines in cancer immunotherapy. *Discov. Oncol.*, 2025, vol. 16, art. 48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-025-01781-3>
78. Zoua T., Lu J., Zhu Y., Xu Y., Sun Y. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improved septic lung injury by reducing excessive NETs formation and alleviating inflammatory response. *Allergol. Immunopathol.*, 2025, vol. 53, no. 1, pp. 63–68. DOI: <https://doi.org/10.15586/aei.v53i1.1238>
79. Thiruvengataramani R.P., Abdul-Hafez A., Kesaraju T., Mohamed H., Ibrahim S.A., Othman A., Arif H., Zarea A.A., Abdulmageed M., Arellano M.G., Mohamed T., Kanada M., Madhukar B.V., Omar S.A. Small extracellular vesicles derived from cord blood plasma and placental mesenchymal stem cells attenuate acute lung injury induced by lipopolysaccharide (LPS). *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 26, no. 1, art. 75. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26010075>
80. Yang J., Kang H., Liu Y., Lu S., Wu H., Zhang B., He Y., Zhou W. Harnessing tumor cell-derived exosomes for immune rejection management in corneal transplantation. *Adv. Sci.*, 2025, vol. 12, no. 2, art. 2409207. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202409207>
81. Zheng L., Han S., Enriquez J., Martinez O.M., Krams S.M. Graft-derived extracellular vesicles transport miRNAs to modulate macrophage polarization after heart transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2024, vol. 25, no. 4, pp. 682–694. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.11.021>
82. Figueroa-Valdés A.I., Luz-Crawford P., Herrera-Luna Y., Georges-Calderón N., García C., Tobar H.E., Araya M.J., Matas J., Donoso-Meneses D., de la Fuente C., Cuenca J., Parra E., Lillo F., Varela C., Cádiz M.I., Vernal R., Ortloff A., Nardocci G., Castañeda V., Adasme-Vidal C., Kunze-Küllmer M., Hidalgo Y., Espinoza F., Khoury M., Alcayaga-Miranda F. Clinical-grade extracellular vesicles derived from umbilical cord mesenchymal stromal cells: preclinical development and first-in-human intra-articular validation as therapeutics for knee osteoarthritis. *J. Nanobiotechnology*, 2025, vol. 23, art. 13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-03088-x>



83. Yang F., Ni B., Liang X., He Y., Yuan C., Chu J., Huang Y., Zhong H., Yang L., Lu J., Xu Y., Zhang Q., Chen W. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles as nanotherapeutics for concanavalin a-induced hepatitis: modulating the gut–liver axis. *Stem. Cell. Res. Ther.*, 2025, vol. 16, art. 4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-04013-7>
84. Yuan M., Ma W., Liu B., Zou X., Huang B., Tian X., Jin Y., Zheng N., Wu Z., Wang Y. Delivery of therapeutic RNA by extracellular vesicles derived from *Saccharomyces cerevisiae* for medicine applications. *J. Pharm. Sci.*, 2024, vol. 113, no. 12, pp. 3574–3585. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.10.035>
85. Almeria C., Weiss R., Keck M., Weber V., Kasper C., Egger D. Dynamic cultivation of human mesenchymal stem/stromal cells for the production of extracellular vesicles in a 3D bioreactor system. *Biotechnol. Lett.*, 2024, vol. 46, pp. 279–293. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10529-024-03465-4>

#### **Информация об авторах / Information about the authors**

**Щава Сергей Петрович** – доцент Департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Российская Федерация),  
✉ [Sergey\\_schava@yahoo.com](mailto:Sergey_schava@yahoo.com); <https://orcid.org/0000-0001-5301-7584>

**Sergey P. Shchava**, Associate Professor, Department of Residency and Continuing Education, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russian Federation).

Статья поступила / Received: 21.01.2025.

Одобрена после рецензирования / Revised: 25.02.2025.

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2025.