

УДК 616-092

Экзосомы в межклеточных связях

Пальцын А.А.^{1,2}, Свиридкина Н.Б.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Экзосомами стали называть с 1981 года ограниченные клеточной мембраной пузырьки размером 30-100 нм, которые находили в осадках многих жидкостей организма. Позже выяснили, что экзосомы содержат разные виды белков, РНК и даже ДНК. Экзосомы, образованные одним видом клеток, сливаются с клетками другого вида и передают им свое содержимое – сигнал. Слияние не случайное, а в соответствии с рецепторами на мембранах экзосомы и клетки-реципиента. Экзосомы – инструмент регулируемых межклеточных связей.

Ключевые слова: экзосома; рецептор; мембрана; межклеточные взаимодействия.

Для цитирования: Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. Экзосомы в межклеточных связях. *Патогенез*. 2023; 21(1): 79-82.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.79-82

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.10.2022

Exosomes in intercellular relationships

Paltsyn A.A.^{1,2}, Sviridkina N.B.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,
Barrikadnaya St. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

Since 1981, exosomes have been called 30-100 nm vesicles enclosed in a cell membrane, which were found in sediments of many body fluids. Later, exosomes were found to contain various types of proteins, RNA, and even DNA. Exosomes formed by one cell type fuse with cells of another type and transmit their contents to them as a signal. The fusion is not random, but in consistency with receptors on the membranes of exosome and recipient cell. Exosomes are a tool for regulated intercellular communications.

Key words: exosome; receptor; membrane; intercellular interactions.

For citation: Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. [Exosomes in intercellular relationships]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(1): 79-82. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.79-82

For correspondence: Paltsyn Alexander Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 06.10.2022

В 1981 году Traams с сотрудниками исследовали в электронном микроскопе клеточные взвеси [1]. Они сообщили о находках в этих взвесях пузырьковидных структур со средним диаметром от 500 до 1000 нм и часто с примесью второй популяции везикул диаметром около 40-100 нм. Авторы предположили, что везикулы могут иметь физиологическое значение и предложили называть их экзосомами. Понятно, что это название последующего состояния продукта, который образуется внутри клетки, следовательно в момент образования должен именоваться эндосомой. Крупные экзосомы (100-1000 нм) часто стали называть микровезикулами. В более поздних экспериментах обнаружено, что экзосомы образуются и выделяются в окружающую среду многими разновидностями клеток.

Классический протокол выделения экзосом включает несколько последовательных стадий центрифугирования, позволяющих избавиться от клеток и более крупных, чем экзосомы, частиц. За этими стадиями следует процесс осаждения уже экзосом путем ультрацентрифугирования при 100 000 g.

Экзосомы оказались участниками иммунного ответа, выполняя функцию антиген-презентации. В них были обнаружены мРНК и микроРНК [2]. Презентация антигенов осуществлялась путем слияния экзосомы с мембраной клетки-реципиента [3]. Исследователи предположили, что экзосомы содержат как мРНК, так и микроРНК, которые могут быть доставлены в другую клетку слиянием с ней, и таким образом могут участвовать в процессах, происходящих в этом новом ме-

сте. Авторы предложили называть эту РНК «экзосомальной, челночной (shuttle) РНК» (esRNA).

Экзосомы — одно из великих «изобретений» природы. Рецепторы на поверхности мембраны обеспечивают исключительно точную доставку действующего фактора «по адресу». Экзосомы входят в состав многих сред и физиологических жидкостей, таких, как сыворотка крови, бронхоальвеолярный смыв, моча, грудное молоко, продуцируются большинством типов эукариотических клеток.

Следовательно, на уровне современных знаний, в превращениях экзосом можно и нужно определять клетки-доноры и клетки-реципиенты [4]. Накопление знаний по обмену клеточными компонентами посредством экзосом в различных состояниях здоровья и болезни открывает их диагностический и терапевтический потенциал, и позволяет наметить способы его практического применения.

Экзосомы, как и их клетки-прародительницы, содержат встроенный в мембрану главный комплекс гистосовместимости, в составе которого антигены представляются иммунным клеткам организма. Слияние экзосом с лизосомами существенно влияет на биомолекулярный состав этих везикул.

К настоящему времени в составе экзосом было выявлено несколько типов РНК, включая матричную РНК (мРНК). Что явилось серьёзным поводом предположить возможность регуляторных влияний посредством экзосом. Показано, что экзосомы могут участвовать в развитии патологических процессов, таких как рост и распространение раковых опухолей, перенос инфекционных агентов — целых вирусных частиц или вирусных РНК, а также прионовых белков. Такой экзогенный фактор как концентрация сыворотки в среде существенно влияет на биогенез и секрецию экзосом. Секреция экзосом раковыми клетками часто бывает значительно больше, чем нормальными, способствуя развитию опухолей, метастазированию и опухолевой кахексии [5]. В то же время исследования экзосом в онкологии плодотворны возможностью ранней диагностики и, соответственно, улучшению прогноза и продлению действительно срока жизни. Так, по присутствию CD24 и фибронектина выявляют начальную стадию рака молочной железы. Терапевтическое вмешательство на этой стадии способствует успеху лечения. Экзосомы опухолевых клеток стимулируют иммунный ответ на опухоль, в частности Т-клеточный ответ, и могут быть эффективным способом иммунотерапии [6]. В экзосомо-опосредованной терапии при раке, экзосомы меньше 200 нм оказывались эффективнее, чем экзосомы >200 нм [7].

Наши соотечественники из Новосибирска [8] сообщили по результатам исследований *in vitro* и *in vivo*, что противоопухолевый потенциал экзосом (они называют их экстрацеллюлярными везикулами) связан с РНК-компонентом и сочли результаты проведенного исследования перспективными для создания бесклеточных противоопухолевых вакцин. Эта «профилакти-

ческой направленности» перспектива развития знаний об экзосомах дополняется ещё одним новосибирским исследованием, о «диагностическом» потенциале таких работ, о возможности судить по содержимому экзосом о состоянии здоровья донора экзосом [9]. Они пишут, что экзосомы — небольшие везикулярные тела размером 30-100 нм содержат много регуляторных факторов, в том числе белки, липиды, РНК и ДНК, отражающих структуру и функцию исследуемых клеток и тканей. МикроРНК (миРНК) представляет собой короткие некодирующие РНК (от 21 до 25 нуклеотидов длиной). Они принимают участие в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне [9]. Экзосомы, содержащие неправильно свернутые и прионовые белки, способствуют развитию нейродегенеративных болезней Хантингтона, Альцгеймера, Паркинсона [6]. Поэтому экзосомы могут быть многокомпонентными биомаркерами ряда заболеваний, что позволяет медицине использовать экзосомы в качестве диагностических и терапевтических средств при многих болезнях [10, 11].

Особую роль экзосомы играют, по-видимому, в процессах межклеточных коммуникаций многоклеточных организмов, перенося на своей поверхности и в полости различные белковые или липидные лиганды, а также передавая в реципиентные клетки новые нуклеиновые (не только РНК, но и ДНК) кислоты [9]. Кроме нуклеиновых кислот экзосомы могут содержать липиды, белки и другие метаболиты цитозоля и клеточной поверхности, посредством которых осуществляются межклеточные взаимодействия [12].

Другой пример межклеточных коммуникаций был описан как инвагинация клеточной мембраны ретикулита с захватом некоторого объема межклеточной среды с содержащимися в ней частицами и образованием в клетке эндосомы — внутриклеточного мультивезикулярного тельца. В дальнейшем такие тельца могут сливаться с плазматической мембраной и выделять содержимое в межклеточное пространство. Почталыоны (почти в буквальном смысле) — плейотропные экзосомы — оказались участниками важнейших процессов жизни: регуляции транскрипции и трансляции генов, приживления и пролиферации переместившихся клеток, воспроизводства и развития, иммунного ответа, ангиогенеза и заживления ран, удаления старых «отработавших» структур, вирусной патологии, беременности, заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной системы, взаимодействий хозяин-микробиом, апоптоза, дифференцировки, онкологических болезней. Факторы, доставленные экзосомами клеткам-реципиентам, меняют последние. Это может быть стимуляция, может быть сдерживание, блокирование каких-то процессов. Конкретные знания в этой области необходимы для терапевтических вмешательств (регулирования) иммунного ответа, вирусных болезней, беременности, сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических болезней.

Применение экзосом открывает путь более точной «прицельной» терапии созданием экзосом, «нагружен-

ных» интерферирующими РНК, бессмысленными олигонуклеотидами, иммуномодуляторами, химиотерапевтическими агентами с прямым действием на выбранную «мишень». Модифицируя нуклеиновокислотную, белковую или липидную композицию экзосом, можно влиять на их эффективность, биодоступность, снижать или устранять побочные эффекты. Конечно, благоприятным обстоятельством в исследованиях экзосом является их присутствие в жидких биоптатах, что облегчает технику многокомпонентного анализа. В таком анализе обнаруживается, что состав экзосом содержит не только указание на материнскую ткань и клетку-создателя этой органеллы, но может определять и диагноз [12].

Установлено, что в пространственно-ориентированных клетках (эпителиях) состав экзосом, секретлируемых с апикальных и базолатеральных поверхностей может различаться [13] по размеру, содержанию и, в конечном счете, -функции. Эти различия обеспечивают тонкую корректировку межклеточных коммуникаций соответственно изменяющимся условиям среды [14].

В 2019 году китайские врачи опубликовали результаты успешного использования в клинике современных знаний об экзосомах, способах их лабораторного производства и лечебного применения [15]. Недостаточно известный механизм заживления диабетических язв и ран сочетается с хорошо известной медленностью, трудностью для больного и врача, частыми осложнениями этого процесса. Контролируемое высвобождение биоактивных факторов из созданного в лаборатории многофункционального гидрогеля с высоким содержанием введенных в него экзосом стало успешной стратегией лечения хронических ран – диабетических язв. Созданные таким способом трансплантаты с высоким содержанием экзосом мезенхимных стволовых клеток ускорили заживление полнослойных ран-язв.

Не менее важным в поддержании гомеостаза, чем все вышеупомянутые функции экзосом, является их участие в экскреции поврежденной ДНК и других патологических материалов из клетки [16].

Способность экзосом перемещать молекулы и сигналы в межклеточных связях может выражаться локальными – паракринными и дистальными системными эффектами [17].

Ингибирование экскреции экзосом приводит к накоплению ядерной ДНК в цитоплазме, активирует механизм её распознавания. Это событие провоцирует врожденный иммунный ответ, приводя к зависимому от активных форм кислорода (АФК) ответу на повреждение ДНК и, таким образом, вызывает остановку клеточного цикла или апоптоз нормальных до этого момента клеток молодого человека. По цитологии и по когнитивным последствиям для этого индивида такой апоптоз подобен старению.

Объективности ради сообщаем, что в 2019 году в журнале *Cell* была опубликована большая (15 авторов, 17 страниц) статья [18] из США, авторы которой утверждают, что ДНК удаляется из клетки непонятным, по-видимому,

для авторов и поэтому необъясненным толково для читателя экзосомо-независимым механизмом: «вместо этого мы предлагаем новую модель активной секреции внеклеточной ДНК посредством аутофагии и мультивезикулярного эндосомо зависимого, но независимого от экзосом механизма». Мы не понимаем и не принимаем эти рассуждения Dennis с соавторами и полагаем, что экзосомы: интра-, а затем экстра-целлюлярные везикулы, образуемые многими клетками, содержащие нуклеиновые кислоты, белки, липиды и многие другие метаболиты. Они – медиаторы близких и дистанционных межклеточных коммуникаций в различных ситуациях здоровья и болезни организма, включая, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и рак, что создает возможность использовать экзосомы не только как диагностические маркеры (многокомпонентный диагностический материал), но и в качестве терапевтических факторов.

В 2011 году в Гетеборге (Швеция) было создано Международное общество по внеклеточным везикулам (The International Society for Extracellular Vesicles). На следующий год состоялась первая конференция, посвященная результатам исследований по этой теме. Тогда же был основан журнал – *Journal of Extracellular Vesicles*. С тех пор Общество проводит ежегодные симпозиумы, конференции и школы.

В 2013 году работы по изучению везикулярного транспорта были удостоены Нобелевской премии: по физиологии и медицине. Клиническое применение экзосом необходимо и перспективно. Это реальная возможность новых, эффективных методов диагностики и терапии даже в таких трудных областях медицины, как нейродегенеративные болезни и рак. При сохранении нашей цивилизации неизбежные в новой практике препятствия и неудачи будут преодолены. Одна из ближайших задач: высокие содержание и специфичность действующего начала при низкой иммуногенности и токсичности готового нано препарата, предназначенного для клинического применения.

Список литературы

1. Trams E.G., Lauter C.J., Salem N. Jr., Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim. Biophys. Acta*. 1981; 645(1): 63–70. DOI: 10.1016/0005-2736(81)90512-5
2. Lotvall J., Valadi H. Cell to cell signalling via exosomes through esRNA. *Cell Adh. Migr.* 2007; 1(3): 156–158. DOI: 10.4161/cam.1.3.5114
3. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell. Biol.* 2007; 9(6): 654–659. DOI: 10.1038/ncb1596
4. Xie S., Zhang Q., Jiang L. Current Knowledge on Exosome Biogenesis, Cargo-Sorting Mechanism and Therapeutic Implications. *Membranes (Basel)*. 2022; 12(5): 498. DOI: 10.3390/membranes12050498
5. Wu Q., Sun S., Li Z., Yang Q., Li B., Zhu S., Wang L., Wu J., Yuan J., Wang C., Li J., Sun S. Breast cancer-released exosomes trigger cancer-associated cachexia to promote tumor progression. *Adipocyte*. 2019; 8(1): 31–45. DOI: 10.1080/21623945.2018.1551688
6. Gurunathan S., Kang M.H., Kim J.H. A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes. *Int. J. Nanomedicine*. 2021; 16: 1281–1312. DOI: 10.2147/IJN.S291956
7. Jiang Z., Li K., Luo Y., Chen B., Meng F., Yi H., Zhang L., Yang H., Zhou W., Cheng T., Yi H., Yi Q., Wen X., Hu S., Liu H., Chen J. Small tumour microparticle enhances drug delivery efficiency and

- therapeutic antitumour efficacy. *Cancer Nano*. 2022; 13: 19. DOI: 10.1186/s12645-022-00125-y
8. Markov O., Oshchepkova A., Mironova N. Immunotherapy Based on Dendritic Cell-Targeted/-Derived Extracellular Vesicles-A Novel Strategy for Enhancement of the Anti-tumor Immune Response. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fphar.2019.01152
 9. Гусаченко О.Н., Зенкова М.А., Власов В.В. Нуклеиновые кислоты экзосом: маркеры заболеваний и молекулы межклеточной коммуникации. *Биохимия*. 2013; 78(1): 5–13.
 10. Лосев О.Э., Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В., Бородулин Я.В. Молекулярные механизмы развития рака легкого. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65(1): 124–132. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.124-132
 11. Сергеева Е.А., Соколовская А.А., Кубатиев А.А. Физиологические особенности биологии клеток в условиях моделированной микрогравитации. *Патогенез*. 2021; 19(4): 15–22. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.15-2
 12. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020; 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977
 13. Chen Q., Takada R., Noda C., Kobayashi S., Takada S. Different populations of Wnt-containing vesicles are individually released from polarized epithelial cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35562. DOI: 10.1038/srep35562
 14. Record M., Carayon K., Poirot M., Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiological. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1841(1): 108–120. DOI: 10.1016/j.bbailip.2013.10.004
 15. Wang C., Wang M., Xu T., Zhang X., Lin C., Gao W., Xu H., Lei B., Mao C. Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Theranostics*. 2019; 9(1): 65–76. DOI: 10.7150/thno.29766
 16. Takahashi A., Okada R., Nagao K., Kawamata Y., Hanyu A., Yoshimoto S., Takasugi M., Watanabe S., Kanemaki M.T., Obuse C., Hara E. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat. Commun.* 2017; 8: 15287. DOI: 10.1038/ncomms15287
 17. Isaac R., Reis F.C.G., Ying W., Olefsky J.M. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell. Metab.* 2021; 33(9): 1744–1762. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.08.006
 18. Jeppesen D.K., Fenix A.M., Franklin J.L., Higginbotham J.N., Zhang Q., Zimmerman L.J., Liebler D.C., Ping J., Liu Q., Evans R., Fissell W.H., Patton J.G., Rome L.H., Burnette D.T., Coffey R.J. Reassessment of Exosome Composition. *Cell*. 2019; 177(2): 428–445. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.029
 5. Wu Q., Sun S., Li Z., Yang Q., Li B., Zhu S., Wang L., Wu J., Yuan J., Wang C., Li J., Sun S. Breast cancer-released exosomes trigger cancer-associated cachexia to promote tumor progression. *Adipocyte*. 2019; 8(1): 31–45. DOI: 10.1080/21623945.2018.1551688
 6. Gurunathan S., Kang M.H., Kim J.H. A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes. *Int. J. Nanomedicine*. 2021; 16: 1281–1312. DOI: 10.2147/IJN.S291956
 7. Jiang Z., Li K., Luo Y., Chen B., Meng F., Yi H., Zhang L., Yang H., Zhou W., Cheng T., Yi H., Yi Q., Wen X., Hu S., Liu H., Chen J. Small tumour microparticle enhances drug delivery efficiency and therapeutic antitumour efficacy. *Cancer Nano*. 2022; 13: 19. DOI: 10.1186/s12645-022-00125-y
 8. Markov O., Oshchepkova A., Mironova N. Immunotherapy Based on Dendritic Cell-Targeted/-Derived Extracellular Vesicles-A Novel Strategy for Enhancement of the Anti-tumor Immune Response. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fphar.2019.01152
 9. Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlasov V.V. [Nucleic acids of exosomes: markers of diseases and molecules of intercellular communication]. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2013; 78(1): 5–13. (in Russian)
 10. Losev O.E., Borodulin V.B., Rusetskaya N.Yu., Bobileva E.V., Borodulin Ya.V. [Molecular mechanisms of lung cancer development]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2021; 65(1): 124–132. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.124-132 (in Russian)
 11. Sergeeva E.A., Sokolovskaya A.A., Kubatiev A.A. [Physiological properties of cells under microgravity conditions]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(4): 15–22. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.15-22 (in Russian)
 12. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020; 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977
 13. Chen Q., Takada R., Noda C., Kobayashi S., Takada S. Different populations of Wnt-containing vesicles are individually released from polarized epithelial cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35562. DOI: 10.1038/srep35562
 14. Record M., Carayon K., Poirot M., Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiological. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1841(1): 108–120. DOI: 10.1016/j.bbailip.2013.10.004
 15. Wang C., Wang M., Xu T., Zhang X., Lin C., Gao W., Xu H., Lei B., Mao C. Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Theranostics*. 2019; 9(1): 65–76. DOI: 10.7150/thno.29766
 16. Takahashi A., Okada R., Nagao K., Kawamata Y., Hanyu A., Yoshimoto S., Takasugi M., Watanabe S., Kanemaki M.T., Obuse C., Hara E. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat. Commun.* 2017; 8: 15287. DOI: 10.1038/ncomms15287
 17. Isaac R., Reis F.C.G., Ying W., Olefsky J.M. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell. Metab.* 2021; 33(9): 1744–1762. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.08.006
 18. Jeppesen D.K., Fenix A.M., Franklin J.L., Higginbotham J.N., Zhang Q., Zimmerman L.J., Liebler D.C., Ping J., Liu Q., Evans R., Fissell W.H., Patton J.G., Rome L.H., Burnette D.T., Coffey R.J. Reassessment of Exosome Composition. *Cell*. 2019; 177(2): 428–445. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.029

References

1. Trams E.G., Lauter C.J., Salem N. Jr., Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim. Biophys. Acta*. 1981; 645(1): 63–70. DOI: 10.1016/0005-2736(81)90512-5
2. Lotvall J., Valadi H. Cell to cell signalling via exosomes through esRNA. *Cell Adh. Migr.* 2007; 1(3): 156–158. DOI: 10.4161/cam.1.3.5114
3. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(6): 654–659. DOI: 10.1038/ncb1596
4. Xie S., Zhang Q., Jiang L. Current Knowledge on Exosome Biogenesis, Cargo-Sorting Mechanism and Therapeutic Implications. *Membranes (Basel)*. 2022; 12(5): 498. DOI: 10.3390/membranes12050498
5. Wu Q., Sun S., Li Z., Yang Q., Li B., Zhu S., Wang L., Wu J., Yuan J., Wang C., Li J., Sun S. Breast cancer-released exosomes trigger cancer-associated cachexia to promote tumor progression. *Adipocyte*. 2019; 8(1): 31–45. DOI: 10.1080/21623945.2018.1551688
6. Gurunathan S., Kang M.H., Kim J.H. A Comprehensive Review on Factors Influences Biogenesis, Functions, Therapeutic and Clinical Implications of Exosomes. *Int. J. Nanomedicine*. 2021; 16: 1281–1312. DOI: 10.2147/IJN.S291956
7. Jiang Z., Li K., Luo Y., Chen B., Meng F., Yi H., Zhang L., Yang H., Zhou W., Cheng T., Yi H., Yi Q., Wen X., Hu S., Liu H., Chen J. Small tumour microparticle enhances drug delivery efficiency and therapeutic antitumour efficacy. *Cancer Nano*. 2022; 13: 19. DOI: 10.1186/s12645-022-00125-y
8. Markov O., Oshchepkova A., Mironova N. Immunotherapy Based on Dendritic Cell-Targeted/-Derived Extracellular Vesicles-A Novel Strategy for Enhancement of the Anti-tumor Immune Response. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1152. DOI: 10.3389/fphar.2019.01152
9. Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlasov V.V. [Nucleic acids of exosomes: markers of diseases and molecules of intercellular communication]. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2013; 78(1): 5–13. (in Russian)
10. Losev O.E., Borodulin V.B., Rusetskaya N.Yu., Bobileva E.V., Borodulin Ya.V. [Molecular mechanisms of lung cancer development]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2021; 65(1): 124–132. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.124-132 (in Russian)
11. Sergeeva E.A., Sokolovskaya A.A., Kubatiev A.A. [Physiological properties of cells under microgravity conditions]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(4): 15–22. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.15-22 (in Russian)
12. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020; 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977
13. Chen Q., Takada R., Noda C., Kobayashi S., Takada S. Different populations of Wnt-containing vesicles are individually released from polarized epithelial cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 35562. DOI: 10.1038/srep35562
14. Record M., Carayon K., Poirot M., Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiological. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1841(1): 108–120. DOI: 10.1016/j.bbailip.2013.10.004
15. Wang C., Wang M., Xu T., Zhang X., Lin C., Gao W., Xu H., Lei B., Mao C. Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Theranostics*. 2019; 9(1): 65–76. DOI: 10.7150/thno.29766
16. Takahashi A., Okada R., Nagao K., Kawamata Y., Hanyu A., Yoshimoto S., Takasugi M., Watanabe S., Kanemaki M.T., Obuse C., Hara E. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat. Commun.* 2017; 8: 15287. DOI: 10.1038/ncomms15287
17. Isaac R., Reis F.C.G., Ying W., Olefsky J.M. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell. Metab.* 2021; 33(9): 1744–1762. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.08.006
18. Jeppesen D.K., Fenix A.M., Franklin J.L., Higginbotham J.N., Zhang Q., Zimmerman L.J., Liebler D.C., Ping J., Liu Q., Evans R., Fissell W.H., Patton J.G., Rome L.H., Burnette D.T., Coffey R.J. Reassessment of Exosome Composition. *Cell*. 2019; 177(2): 428–445. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.029

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9686-8995>

Свиридкина Надежда Борисовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»