

УДК 618.2+618.3]-07:577.213/.216

В.В. Радченко, Т.І. Єльчанінова

Роль позаклітинних везикул при фізіологічних та патологічних станах (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 1(97): 97-104; doi: 10.15574/PP.2024.97.97

For citation: Radchenko VV, Yelchaninova TI. (2024). The role of extracellular vesicles in physiological and pathological conditions (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(97): 97-104; doi: 10.15574/PP.2024.97.97.

Наведено огляд літератури щодо сучасних поглядів на роль рибонуклеїнової кислоти (РНК) позаклітинних везикул при фізіологічних і патологічних станах.

Мета — висвітлити сучасні наукові знання про значення позаклітинних везикул при фізіологічних і патологічних станах, нові можливості діагностики й лікування.

Позаклітинні везикули, зокрема екзосоми (ЕС), зазнали відродження інтересу після досліджень, що вказують на їхнє значення в численних подіях міжклітинної взаємодії. Основна увага приділена дослідженням, які вивчали патофізіологію мікровезикул та екзосом у нормі та при найпоширеніших захворюваннях, особливості діагностики та можливості їхнього застосування в клінічній практиці. У галузі репродуктивної медицини зростає інтерес до розуміння ролі позаклітинних везикул у чоловічій та жіночій репродуктивних системах, оскільки вони можуть становити новий механізм комунікації між репродуктивними шляхами та незрілими гермінальними клітинами або між матір'ю та плодом. Це потенційно може мати значний вплив на розуміння процесів, пов'язаних із вагітністю та розвитком ускладнень. Вивчається їхня корисність як біомаркерів патологічних станів, таких як преєклампсія, спонтанні передчасні пологи та синдром полікістозних яєчників.

Висновки. Підсумовано взаємозв'язок між екзосомальними мікро-РНК (мкРНК) і різними захворюваннями. Однак використання екзосом мають обмеження через технічні та економічні причини. Чистота виділених ЕС потребує поліпшення, що вимагає більш якісних технологій та обладнання. Висвітлено роль екзосомальних мкРНК у живих організмах, їхню цінність і потенційну можливість застосування з точки зору джерела та механізму дії ЕС. У майбутніх клінічних випробуваннях буде використано більше екзосомальних терапевтичних засобів, що дає надію на появу нових методів діагностики та лікування багатьох захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: позаклітинні везикули, екзосоми, мультивезикулярні тіла, мікро-РНК, біомаркери.

The role of extracellular vesicles in physiological and pathological conditions (literature review)

V.V. Radchenko, T.I. Yelchaninova

Dnipro State Medical University, Ukraine

The article presents a review of medical literature on the current views on the role of extracellular vesicle ribonucleic acid (RNA) in physiological and pathological conditions.

Purpose — to highlight the current scientific knowledge about the importance of extracellular vesicles in physiological and pathological conditions, new possibilities for diagnosis and treatment.

Extracellular vesicles, in particular exosomes, have experienced a revival of interest following studies indicating their importance in numerous events of intercellular interaction. The main attention is paid to the studies that investigated the pathophysiology of microvesicles and exosomes in normal and most common diseases, diagnostic features and possibilities of application in clinical practice. In the area of reproductive medicine, there is a growing interest in understanding the role of extracellular vesicles in the male and female reproductive system, as they may represent a new mechanism of communication between the reproductive tract and immature germ cells or between the mother and fetus. This could potentially have a significant impact on the understanding of pregnancy-related processes and the development of complications. Their usefulness as biomarkers of pathological conditions such as preeclampsia, spontaneous preterm labor, and polycystic ovary syndrome is being studied.

Conclusions. The relationship between exosomal microRNAs and various diseases has been summarised. However, the use of exosomes has limitations due to technical and economic reasons. The purity of the isolated exosomes needs to be improved, which requires better technologies and equipment. The role of exosomal microRNAs in living organisms is highlighted, their value and potential use in terms of the source and mechanism of action of exosomes are demonstrated. More exosomal therapeutic agents will be used in future clinical trials, which gives hope for the emergence of new methods of diagnosis and treatment of many diseases.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: extracellular vesicles, exosomes, multivesicular bodies, micro-RNA, biomarkers.

Вступ

Міжклітинна комунікація є невід'ємним процесом багатоклітинних організмів. Класично комунікацію визначали як непрямую, таку як ендокринну, паракринну та аутокринну, або пряму через клітинний контакт, виділення, хімічні процеси, молекули, такі як гормони, фактори росту чи нейромедіатори. За даними Атласу білків людини (<https://www.proteinatlas.org/>),

приблизно 39% протеїнокодуєчих генів людини проходять через мембрани та секретують різні форми варіантів сигнальних білків, деякі виробляють ізомери та посттрансляційні модифікації, які можуть змінювати функцію. До них належать цитокіни, фактори росту та фактори коагуляції, які відіграють фізіологічні та патологічні ролі в процесах імунної відповіді, коагуляції або ремоделювання та мають потен-

ційні терапевтичні мішені. Близько 500 із цих білків відомі як фармакологічні мішені, схвалені торговими організаціями і є комерційно доступними [22].

Мета дослідження — висвітлити сучасні наукові знання про значення позаклітинних везикул при фізіологічних і патологічних станах, нові можливості діагностики та лікування.

Останніми десятиліттями в центрі уваги науковців — нова модель міжклітинної комунікації: вивільнення мембраною компартментів, які найчастіше розглядають як екстрацелюлярні везикули (ЕВ). ЕВ можуть діяти для передавання молекул від однієї клітини або тканини до іншої. Важливо вказати, що їхній вміст захищений від екстрацелюлярного розпаду або модифікації. Вони виконують власні біологічні ролі або безпосередньо взаємодіють із рецепторами клітинної поверхні, передають їхній вміст ендоцитозом, фагоцитозом чи злиттям із мембраною цільових клітин. Специфічність клітини-отримувача залежить від конкретних рецепторів між цільовими клітинами та ЕВ [30].

Екстрацелюлярні везикули описані в різних рідинах тіла, у тому числі в спермі, слині, плазмі, грудному молоці, сечі, амніотичній рідині та інших. Їх можна класифікувати на основі біогенезу, складу та характеристик, таких як розмір або щільність, на три основні категорії: апоптотичні тіла (АТ), мікровезикули (МВ) та ЕС. Вміст ЕВ є складним. Завдяки розвитку діагностичних можливостей, застосуванню високороздільних і чутливих інструментів, таких як мас-спектрометрія та секвенування нового покоління, вдалося розвивати бази даних, які збирають інформацію про білковий, ліпідний та РНК-вміст ЕВ із різних джерел, у тому числі «Екзокарта» (онлайн-джерело: www.exocarta.org) та «Везіклепедія» (онлайн-джерело: www.microvesicles.org). Останнім часом показано, що ЕВ беруть участь у різних процесах, призначених для збереження нормальної фізіології організму, таких як відновлення тканин зі стовбурових клітин, функції тромбоцитів, імунних процесів і гомеостазу. Також вивчено потенційну роль ЕВ у патогенезі різних захворювань, таких як рак, автоімунітет, нейродегенерація, вірус імунodefіциту людини, інфекція та пріонові захворювання, які є найширше вивченими областями [3]. У всіх цих випадках ЕВ є унікальними, оскільки стають малими індикаторами гомеостазу організму, що можуть стабільно поширюватися рідинами організму. Те, що їхній вміст

відображає клітину походження та патофізіологічний стан, підкреслює їхню корисність як біомаркерів. Зокрема, ЕВ приписують потенціал долати бар'єри тканин (гематоенцефалічний бар'єр). Цей факт робить їх привабливими мішенями для розроблення терапевтичних засобів. ЕВ можуть брати участь в активації клітин, змінах рН, гіпоксії при опроміненні, травмі та інших станах. Цікаво, що ЕВ також виділяються клітинами рослин, патогенами, у тому числі бактеріями та грибами, що свідчить про важливий еволюційний механізм міжклітинної сигналізації [19].

У 1983 р. відкрито специфічний компонент везикул ретикулоцитів овець. Першим вченим, який його спостерігав поза клітиною, був Джонстон у 1987 р., який і назвав його «екзосоною». Оскільки структура везикули була простою, вона на той час не привертала особливої уваги. З розвитком нових методів досліджень виявлено, що багато клітин можуть виділяти позаклітинні везикули (ПКВ). ЕС є різновидом ПКВ. Сьогодні термін «ЕС» стосується конкретно везикул між 30 нм і 100 нм у діаметрі [14]. Об'єм для цього типу везикул не значний, тому вони мають таку сильну проникну здатність, що можуть швидко поширюватися всім тілом шляхом злиття з клітинними мембранами, брати участь у міжклітинній комунікації та впливати на різні функції організму. ЕС мають двомембранну структуру і стимулюються фізіологічними та патологічними сигналами, поглиблюються за допомогою інвагінації плазматичної мембрани, утворюючи примітивні внутрішньоклітинні везикули [23]. Багато внутрішньоклітинних везикул зливаються і поступово дозрівають у внутрішньолюмінальні везикули (ВЛВ) [12]. ВЛВ містять багато типів везикулярних структур, а їхні зрілі тіла називаються мультивезикулярними тілами (МВТ). МВТ можуть деградувати та самоочищатися завдяки лізосомам і піддаватися апоптозу для забезпечення гомеостазу. Крім того, недеградовані МВТ виділяють ВЛВ шляхом екзоцитозу, поширюючи їхній вміст на все тіло. Як тільки ВЛВ виходять із клітини, вони стають ЕС [10]. Вміст ЕС є не обов'язково таким самим, як у вихідному секреті, і може виконувати різні функції. МкРНК можна сортувати в ЕС шляхом вибіркового зв'язування з білок-гетерогенним ядерним рибонуклеопротеїном А2В1 і білком KRAS. Це вказує на те, що секретація та вивільнення — це складні процеси, і вміст буде оброблятися

та відбиратися [9]. ЕС потрапляють у тканини після клітинного розпізнавання та виявлять свої ефекти через рецепторну взаємодію, злиття-поглинання, ендоцитоз-екзоцитоз та інші механізми (рис. 1).

Екзосоми містять різноманітні активні молекули, у тому числі білки, фосfolіпіди, нуклеїнові кислоти та некодуючу РНК (нкРНК). ЕС можуть виділятися, вивільнятися та поширюватися, передавати сигнали між клітинами і тканинами по всьому організму [11]. Крім того, кров, слина і тканинні рідини містять багато ЕС, які транспортують активні молекули до цільових клітин. Транспортування рідини може ефективно забезпечувати швидке поширення ЕС, що дає підставу вважати, що вони можуть бути використані як біомаркери для раннього діагностування захворювань. МкРНК є найбільш вивченими зрілими нкРНК. Їхня функція полягає не в безпосередньому кодуванні білків, а в поєднанні з некодуючою ділянкою специфічної месенджерної РНК (мРНК) для посилення або послаблення експресії білка. Оскільки мкРНК невеликі за розміром і мають відносно стабільну структуру, вони можуть ефективніше передаватися по організму, ніж довгі нкРНК і мРНК [2]. Крім того, ЕС функціонують переважно шляхом впливу на експресію генів та сигнальні шляхи, які тісно пов'язані з регуляцією клітинної комунікації за допомогою мкРНК [26]. Ці характеристики дають змогу ЕС бути як біомаркерами, так і новими методами лікування захворювань. Дослідження свідчать, що ЕС можуть втручатися в механізми формування захворювань через сигнальну трансдукцію, клітинний імунітет, ангиогенез та інші шляхи [27]. Зростає кількість досліджень, присвячених спробам полегшити або вилікувати захворювання за допомогою ЕС, застосовуючи такі методи, як імплантація ЕС, отриманих зі стовбурових клітин, або синтетичних ЕС [28,31]. Їхні результати вказують на те, що мкРНК в ЕС мають велике значення у запобіганні та контролюванні захворювань у клінічних дослідженнях [20].

Походження та виділення екзосом

Позаклітинні везикули розміром від нанометрів до мікрометрів секретуються клітинами і відіграють важливу роль у клітинній взаємодії та передаванні інформації. За розміром, морфологією та функціями вони поділяються на три основні категорії: ЕС, МВ та АТ. ЕС — це вези-

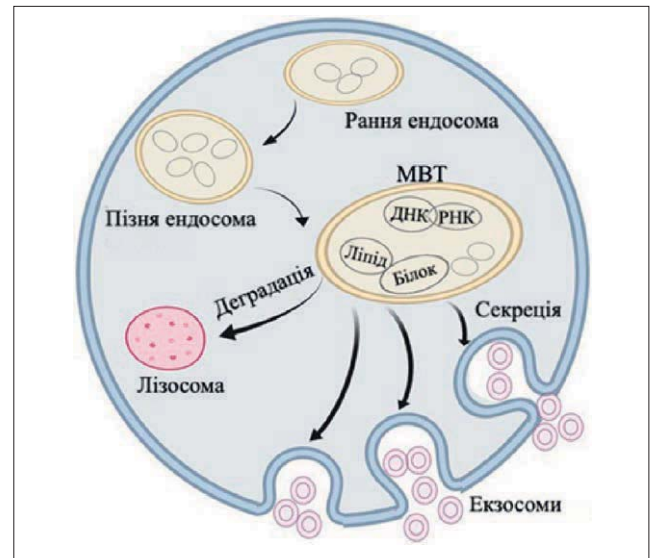


Рис. 1. Утворення екзосом. ЕС — це невеликі пухирчасті структури з внутрішнім діаметром 30–100 нм. Клітинна мембрана інвагує, утворюючи ранні ендосоми, які далі дозрівають і зрештою утворюють МВТ. Деякі з МВТ розщеплюються лізосомами, тоді як інші МВТ зливаються з клітинною мембраною та вивільняють екзосоми. ЕС містять ДНК, РНК, фосfolіпіди та білки, які потрапляють в організм, щоб відіграти роль через рецепторну взаємодію, злиття-поглинання та ендоцитоз-екзоцитоз [13]

кули, утворені злиттям мікровезикул із плазматичною мембраною. Природні ЕС секретуються різними клітинами, насамперед фібробlastами, ендотеліальними клітинами, пухлинами та мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК) [7,24].

Мезенхімальні стовбурові клітини дорослої людини, які походять із мезодерми і мають всі спільні риси стовбурових клітин, на сьогодні вважаються найефективнішими терапевтичними клітинами. До їхніх переваг належать висока здатність до реплікації, швидке самооновлення та здатність до різноспрямованої диференціації. МСК були використані на стадії клінічного лікування в декількох дослідженнях. Крім того, макрофаги також можуть виробляти ЕС для поліпшення клітинної проліферації та запалення шляхом регулювання ендотеліальних факторів росту та пов'язаних із ними сигнальних шляхів [16].

Найпоширеніші методи виділення ЕС включають ультрацентрифугування, ультрафільтрацію, імуноафінне очищення та мікрофлюїдні технології виділення [1]. Найбільш класичний метод екстракції, ультрацентрифугування, є невисоковартісним і придатним для дослідження та аналізу великої кількості зразків. Однак процедура операції є складною, а концентрація екстракції — низькою. Тому його

переважно використовують для аналізу невеликої кількості зразків.

Цей метод уперше опубліковано К. Тері зі співавторами [25]. Стандартний протокол диференціального ультрацентрифугування включає кілька етапів. Спочатку зразок центрифугують при 300 g протягом 10 хв за +4°C, щоб видалити клітини та їхні залишки. Потім надосадову рідину центрифугують при 2000 g протягом 10 хв за +4°C для видалення більших комплексів. Процес повторюють, центрифугуючи надосадову рідину при 10 000 g протягом 30 хв за +4°C, щоб зібрати мікровезикули в осад. Нарешті надосадову рідину центрифугують при 100 000 g протягом 70 хв за +4°C в ультрацентрифузі для збору ПКВ в осаді. Потім осад, що містить ПКВ, ресуспендують і промивають центрифугуванням при 100 000 g протягом 70 хв за +4°C в ультрацентрифузі, щоб виділити дрібні ПКВ/ЕС [4].

Ультрафільтрацію використовують для скринінгу молекул на основі їхньої молекулярної маси, розміру, щільності та функції. Вона має переваги високої швидкості та концентрації очищення. Ультрафільтрацію зазвичай використовують як початковий етап очищення для видалення великих забруднень. Вона особливо корисна у фільтруванні великих об'ємів. Однак слід зазначити, що у фільтруванні великих об'ємів мембрани можуть заблокуватися, а високий тиск може пошкодити мембрани великих ПКВ.

Що стосується нових методів розділення, то імуноафінне очищення та ізоляція на основі мікрофлюїдики мають високу ефективність і хорошу очистку. Однак, оскільки нові технології потребують специфічних реагентів та інструментів, вони наразі не є широко доступними і переважно використовуються для дослідження основних молекул і білків.

Афінна ізоляція передбачає застосування антитіл для специфічної ізоляції ПКВ. Цей метод забезпечує отримання високочистих ізолятів, але за рахунок зниження чутливості. Важливо зазначити, що за допомогою цього методу можна виділяти лише частку ПКВ, а процедура відновлення зі зв'язку з антитілами може потенційно впливати на їхню функціональність.

На додаток до вищезазначених методів, хроматографія з виключенням розмірів та осадження також використовується для екзогенної ізоляції. Тим не менш, незалежно від того, як вони виділені, ЕС необхідно або вивчати яко-

мога швидше, або зберігати в холодильнику за температури -80°C, щоб гарантувати, що компоненти не розкладуться [8].

Екзосоми та захворювання

Зараз найбільш вивченими захворюваннями, у яких доведена роль ЕС, є кардіоваскулярні, захворювання нервової системи та пухлини. Крім того, ЕС пов'язані із захворюваннями кісткового м'язу, ревматологічними та ендокринними захворюваннями. У крові ЕС виступають як важливі сигнальні молекули і можуть переносити короткі лейкемічні мкРНК, що може призводити до розвитку більш вираженого опору до ліків та впливати на ефективність хіміотерапевтичних препаратів [17]. Механізми розвитку цукрового діабету типу 1 складні та пов'язані з імунітетом і генетикою. Дослідження на моделях мишей свідчать, що ЕС від стовбурових клітин жирового походження мають імуномодулюючий ефект, змінюючи функцію Т-клітин, оскільки миші, які отримували ЕС, мали значно кращий контроль над рівнем глюкози в крові [21]. ЕС, отримані від стовбурових клітин, також застосовуються для лікування захворювань ротової порожнини, таких як пародонтит.

Швидкий розвиток технологій стовбурових клітин і генної інженерії останніми роками робить дослідження ЕС більш зручним, і можливість вивчення впливу ЕС, одержаних від стовбурових клітин різного походження, у різних моделях захворювань дає змогу краще досліджувати цю залежність. Важливе значення для живих організмів мають мкРНК в експресії, транспортуванні та модифікації генів (рис. 2).

Завдяки легкості утворення та модифікації мкРНК ЕС мають великі перспективи в клінічній терапії. Перевагою мкРНК ЕС є те, що вони можуть вільно проникати через клітинну мембрану та гематоенцефалічний бар'єр із високою ефективністю й точністю доставки. Вони можуть впливати не лише на найближчі клітини, але й передавати інформацію дальнім клітинам через сигнали. Ще однією перевагою ЕС є те, що вони можуть як переносити речовини, так і діяти самостійно. Порівняно з традиційними носіями, вони мають кращу стабільність, меншу імуногенність і легшу доступність. ЕС, отримані від стовбурових клітин, застосовуються для доставлення ліків і мають хороші ефекти за незначної кількості побічних дій, що свідчить про їхню можливу нову спрямованість у лікуванні пацієнтів із гострою або

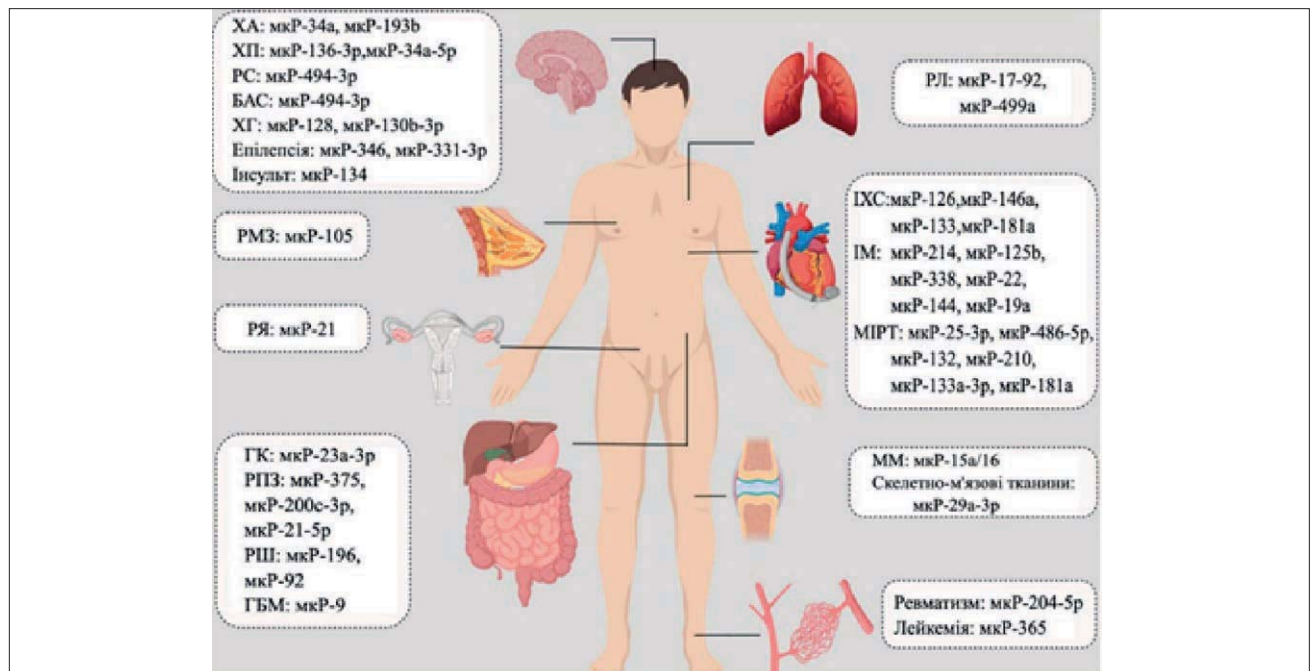


Рис. 2. Роль екзосомальних мкРНК у розвитку захворювань [13]. ХА – хвороба Альцгеймера; ХП – хвороба Паркінсона; РС – розсіяний склероз; БАС – бічний аміотрофічний склероз; ХГ – хвороба Гантінгтона; РМЗ – рак молочних залоз; РЯ – рак яєчників; ГК – гепатоцелюлярна карцинома; РПЗ – рак передміхурової залози; РШ – рак шлунка; ГБМ – гліобластома; РЛ – рак легень; ІХС – ішемічна хвороба серця; ІМ – інфаркт міокарда; МІРТ – міокардіальна ішемічно-реперфузійна травма; ММ – множинна міелома

хронічною реакцією аллотрансплантату проти хазяїна.

Екзосоми – велике та цінне джерело біомаркерів, завдяки чому вони є об'єктами багатьох клінічних досліджень. Наприклад, збираючи сечу від пацієнтів із раком передміхурової залози та здорових людей, можна аналізувати виразність екзосомальних мкРНК для оцінювання точності діагностики хвороби. В іншому дослідженні вивчено особливості нейрогенних екзосомальних мкРНК у крові суїцидальних осіб, досліджуючи, як мкРНК/мРНК-регулюючі шляхи призводять до патогенезу суїциду. У дослідженнях пухлин виявлено, що екзосомальні мкРНК більше підходять для діагностування ранніх пухлин шлунково-кишкового тракту, ніж вільні мкРНК у плазмі, і деякі ЕС використовуються для ранньої ідентифікації пухлин. Ці характеристики та переваги дають змогу вважати, що ЕС можуть мати кращі перспективи в дослідженнях у майбутньому.

Попередні дослідження ЕС головним чином сфокусовано на певних захворюваннях. У цьому огляді підсумовано відносини між екзосомальними мкРНК і різними захворюваннями, комплексно представивши поточний прогрес і майбутні напрями дослідження. Однак в ЕС також є обмеження. У зв'язку з технічними та економічними причинами великомасштабна екстракція ЕС не може бути широко прове-

дена. Чистота ізольованих ЕС також потребує поліпшення шляхом застосування високоякісних технологій та обладнання. Крім того, хоча екзосомальні мкРНК мають характеристики, необхідні для використання в якості біомаркерів у діагностуванні захворювань, вони все ще мають недолік щодо високої точності діагностування, тому потрібно проводити більше досліджень [29].

Механізм розпізнавання та поглинання ЕВ

Для того, щоб ЕВ могли брати участь у міжклітинному передаванні сигналів, вони повинні розпізнати власну специфічну клітинну-мішень, зв'язатися з цією клітиною та пройти інтерналізацію.

Екстрацелюлярні везикули можуть взаємодіяти з клітинами-реципієнтами шляхом прямого сигналізування через молекули ліганда/рецептора на їхніх поверхнях або шляхом прямого злиття плазматичних мембран ЕВ і клітини-реципієнта через ліпідні плоти, кластрин- та кальвеолозалежний ендоцитоз, мікропіноцитоз і фагоцитоз. Клітинна мембрана та білки мембрани ЕВ відіграють важливу роль в опосередкованому розпізнаванні та адгезії асоційованих клітин. Ці білки включають пари інтегральних білків. Наприклад, різні інтегральні білки ЕС, зокрема, інтегрини $\alpha\beta4$ та $\alpha\beta1$, ідентифіковані як такі, що пов'язані з метастазуванням у легені, тоді як ЕС-інте-

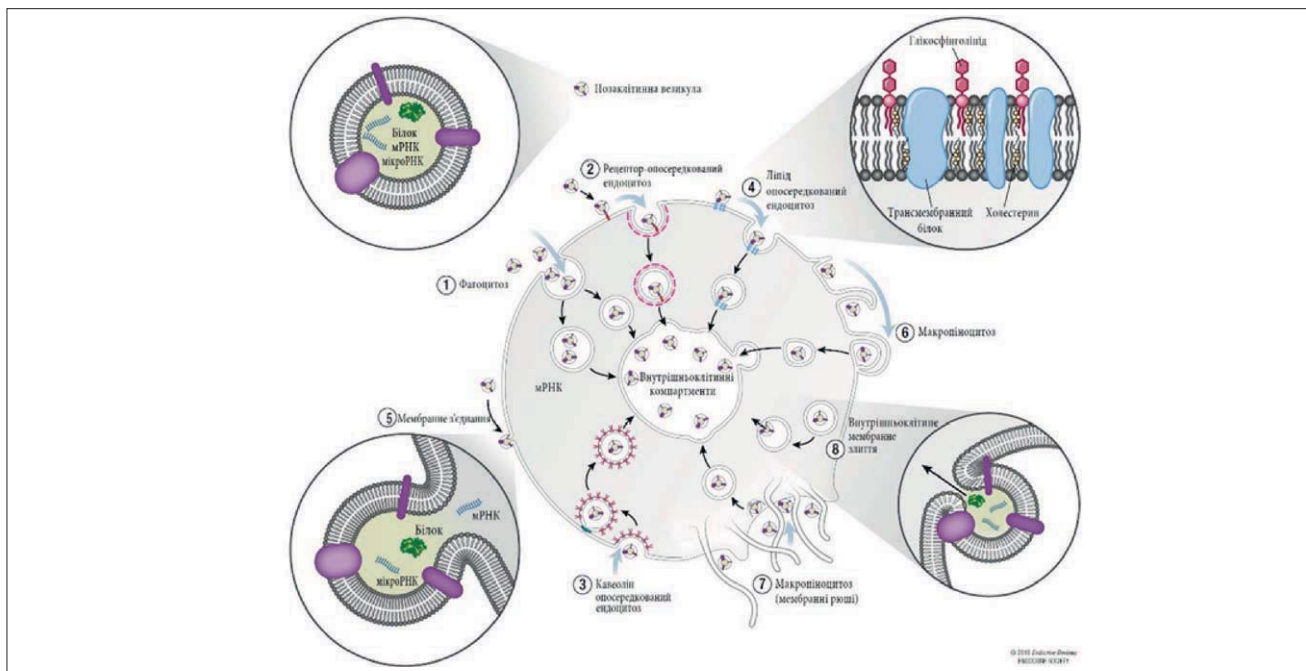


Рис. 3. Шляхи захоплення ЕВ клітинами-мішенями [22]. Шляхи захоплення ЕВ клітинами-мішенями. ЕВ передають сигнали між клітинами і сприяють селективному перепрограмуванню. Показано, що ЕВ поглинаються клітинами через (1) фагоцитоз і (2) клатрин- і (3) кавеолін-опосередкований ендоцитоз. Існують також докази їхньої взаємодії з (4) ліпідними плотами, що призводить до поглинання ЕВ. Ліпідні плоти беруть участь як у клатрин-, так і в кавеолін-опосередкованому ендоцитозі. ЕВ можуть доставляти білки, мРНК та мкРНК шляхом (5) злиття з плазматичною мембраною. ЕВ можуть бути інтегровані шляхом (6) макропіноцитозу, коли мембранні виступи або пухирці виходять із клітини, обертаються навколо ЕВ і втягують їх у просвіт макропіносоми; або ж ЕВ макропіноцитуються після того, як потрапляють у мембранні розриви (7). З іншого боку, (8) внутрішньоклітинні ЕВ можуть зливатися з ендосомальною обмежувальною мембраною після ендоцитозу, щоб доставити свій вміст і викликати відповідну реакцію

грини $\alpha\beta 5$ асоціюються з метастазами в печінку [5]. Профілі інтегринів кожного підтипу ЕС дають змогу селективно впливати на клітини. Відмінності в тетраспанінових комплексах ЕС також впливають на взаємодію з клітинами-мішенями *in vitro* та *in vivo*, можливо, шляхом модуляції функцій інтегринасоційованих молекул. Захват ЕС дендритними клітинами знижується з 5% до 30% після коінкубації з блокуючими антитілами специфічними до різних інтегринів, адгезії молекул або тетраспанінів [15] (рис. 3).

Інші мембранні білки, про які повідомлялося як важливі для спрямування окремих ЕВ до клітин-реципієнтів, включають молекули міжклітинної адгезії та глобулін молочного жиру — епідермальний фактор росту VIII. Крім того, ефективність доставлення ЕС до клітин, як повідомляється, безпосередньо пов'язана з дією ліпідів ЕВ, у тому числі сфінгомієліну та галактозил-глюкозил-цераміду. Нещодавні нові дані свідчать, що протеоглікани та лектини можуть брати участь у зв'язуванні та інтерналізації. Протеоглікани — це білки клітинної поверхні, тоді як лектини, такі як галектини 1, 3 та 5, які розпізнають і зв'язують протеоглікани, ідентифікуються на ЕВ. Дійсно, протео-

гліканові рецептори вздовж плазматичних мембран клітин і протеоглікани на ЕС, як показано, сприяють зчепленню [6].

Нещодавні розроблення в галузі модифікації ЕВ також полегшують моніторинг і відстеження їхньої поведінки, взаємодії та перенесення в природних умовах. Внутрішньоклітинні зонди застосовуються для флуоресцентного маркування мРНК усередині ЕВ для моніторингу мРНК, що кодує люциферазу, яка переноситься ЕВ. Дослідження на трансгенних мишах дають змогу візуалізувати перенесення ЕВ до клітин, пов'язаних зі строною пухлини та імунними клітинами, тоді як ЕВ-опосередковане перенесення донорської геномної ДНК до клітин-реципієнтів підтримує механізм генетичного впливу між клітинами. Такі підходи *in vivo* не показують, чи відбувається перенесення шляхом прямого злиття ЕВ із клітинами-реципієнтами, утворення щілинних розривів або нанотрубок, чи фагоцитоз живих або апоптотичних клітин [32].

Важливим фактором для поглинання ЕС є низький рН. У кислому середовищі спостерігається підвищена стабільність і вміст ліпідів/холестерину в екзосомальних мембранах. Розуміння функції клітин-реципієнтів і регу-

ляції за допомогою ЕС має бути зосереджене на конкретних механізмах спрямування і транспортування, поглинання та видалення, у тому числі модулювання ключових сигнальних шляхів у різних клітинах-реципієнтах, як *in vitro*, так і *in vivo*. Процеси, які контролюють розпізнавання клітин-мішеней та поглинання ЕВ, є недостатньо вивченими [18].

Висновки

У цьому огляді підсумовано взаємозв'язок між екзосомальними мкРНК і різними захворюваннями, окреслено поточний прогрес і майбутні напрями досліджень. Однак застосування ЕС мають обмеження через технічні й економічні причини. Чистота виділених ЕС потребує поліпшення, що вимагає більш якісних

технологій та обладнання. Крім того, хоча екзосомальні мкРНК мають характеристики, необхідні для використання в якості біомаркерів у діагностуванні захворювань, їм все ще не вистачає високої точності. Висвітлено роль екзосомальних мкРНК у живих організмах, показано їхню цінність і потенційну можливість використання з точки зору джерела та механізму дії ЕС. Усе більше дослідників вивчають зв'язок між екзосомальними мкРНК і захворюваннями та вже досягли значного прогресу. У майбутніх клінічних випробуваннях буде використано більше екзосомальних терапевтичних засобів, що дає надію на появу нових методів діагностики та лікування багатьох захворювань.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ashley J, Cordy B, Lucia D et al. (2018). Retrovirus-like gag protein Arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons. *Cell*. 172 (1–2): 262–274.e211. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.022.
- Barracough JY, Joan M, Joglekar MV, Hardikar AA, Patel S. (2019). MicroRNAs as Prognostic Markers in Acute Coronary Syndrome Patients-A Systematic Review. *Cells*. 8(12): 1572.
- Budnik V, Ruiz-Cañada C, Wendler F. (2016). Extracellular vesicles round off communication in the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci*. 17(3): 160–172.
- Davidson SM, Boulanger CM, Aikawa E et al. (2023, Mar 17). Methods for the identification and characterization of extracellular vesicles in cardiovascular studies: from exosomes to microvesicles. *Cardiovasc Res*. 119(1): 45–63.
- Fitzner D, Schnaars M, Van Rossum D, Krishnamoorthy G, Dibaj P, Bakhti M et al. (2011). Selective transfer of exosomes from oligodendrocytes to microglia by macropinocytosis. *J Cell Sci*. 124; Pt 3: 447–458.
- French KC, Antonyak MA, Cerione RA. (2017). Extracellular vesicle docking at the cellular port: extracellular vesicle binding and uptake. *Semin Cell Dev Biol*. 67: 48–55.
- Gege L, Jun W, Guo C et al. (2022). The potential therapeutic value and application prospect of engineered exosomes in human diseases. *Front cell Dev Biol*. 10: 1051380.
- Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M et al. (2019). Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. *Cells*. 8(4): 307.
- Hessvik NP, Lorente L. (2018). A current knowledge on exosome biogenesis and release. *cell Mol life Sci*. 75(2): 193–208.
- Hu W, Liu C, Bi ZY, Zhou Q, Zhang H, Li LL et al. (2020, Jun 5). Comprehensive landscape of extracellular vesicle-derived RNAs in cancer initiation, progression, metastasis and cancer immunology. *Mol Cancer*. 19(1): 102.
- Kalluri R, LeBleu VS. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 367(6478): eaau6977.
- Lasser C. (2019). Mapping extracellular RNA sheds lights on distinct carriers. *cell*. 177(2): 228–230.
- Li S, Lv D, Yang H, Lu Y, Jia Y. (2023, Dec). A review on the current literature regarding the value of exosome miRNAs in various diseases. *Ann Med*. 55(1): 2232993.
- Murillo D, Thistlethwaite W, Rozowsky J et al. (2019). A exRNA atlas analysis reveals distinct extracellular RNA cargo types and their carriers present across human biofluids. *cell*. 177(2): 463–477.e15.
- Paolillo M, Schinelli S. (2017). Integrins and exosomes, a dangerous liaison in cancer progression. *Cancers (Basel)*. 9(8): E95.
- Pathan M, Pamali F, Sai C et al. (2019). Yesiclepedia 2019: a compendium of RNA, proteins, lipids and metabolites in extracellular vesicles. *Nucleic Acids Res*. 47(D1): D516–D519.
- Qing M, Xiao W, Jing Z et al. (2018). Exosomes derived from imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells mediate a horizontal transfer of drug-resistant trait by delivering miR-365. *Exp. cell Res*. 362(2): 386–393.
- Ridder K, Sevko A, Heide J, Dams M, Rupp AK, Macas J et al. (2015). Extracellular vesicle-mediated transfer of functional RNA in the tumor microenvironment. *Oncolmmunology*. 4(6): e1008371.
- Rutter BD, Innes RW. (2017, Jan). Extracellular Vesicles Isolated from the Leaf Apoplast Carry Stress-Response Proteins. *Plant Physiol*. 173(1): 728–741.
- Selvaraj J, Dhanavathy G, Johnson R et al. (2021). Stem cell-derived exosomes potential therapeutic roles in cardiovascular diseases. *Front cardiovasc Med*. 8: 723236.
- Shahzad N, Sara S, Ardeshir H et al. (2018). Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental type-1 autoimmune diabetes. *J cell Biochem*. 119(11): 9433–9443.
- Simon C, Greening DW, Bolumar D, Balaguer N, Salamonsen LA, Vilella F. (2018, Jun 1). Extracellular Vesicles in Human Reproduction in Health and Disease. *Endocr Rev*. 39(3): 292–332.
- Stahl D, Raposo G. (2019, May 1). Extracellular vesicles: exosomes and microvesicles, integrators of homeostasis.

- Physiology (Bethesda). 34(3): 169–177. doi: 10.1152/physiol.00045.2018. PMID: 30968753.
24. Stephanie P, Amy B, Mark H et al. (2019). Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell Mol life Sci.* 76(6): 1093–1106.
25. Théry C, Witwer KW, Aikawa E et al. (2018, Nov 23). 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.* 7(1): 1535750.
26. Wang W, Han Y, Jo HA et al. (2020). Non-coding RNAs shuttled via exosomes reshape the hypoxic tumor microenvironment. *J Hematol oncol.* 13(1): 67.
27. Xian W, Yi T, Zhao L et al. (2021). The application potential and advance of mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction. *Stem cells int:* 5579904.
28. Xu C, Qi L. (2022). Potential clinical applications of exosomes in the diagnosis, treatment, and prognosis of cardiovascular diseases: a narrative review. *Ann transl Med.* 10(6): 372.
29. Yong S, Youngeun K, Sun H et al. (2021). The emerging role of exosomes as novel therapeutics: biology, technologies, clinical applications, and the next. *Am J Reprod. immunol.* 85(2): e13329.
30. Zaborowski MP, Balaj L, Breakefield XO, Lai CP. (2015). Extracellular vesicles: composition, biological relevance, and methods of study. *Bioscience.* 65(8): 783–797.
31. Zhong W, Zeng W, Hai X et al. (2022). Exosomal noncoding RNAs in central nervous system diseases: biological functions and potential clinical applications. *Front Mol Neurosci.* 15: 1004221.
32. Zomer A, Maynard C, Verweij FJ, Kamermans A, Schafer R, Beerling E et al. (2015). In vivo imaging reveals extracellular vesicle-mediated phenocopying of metastatic behavior. *Cell.* 161(5): 1046–1057.

Відомості про авторів:

Радченко Віталій Володимирович — к.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-2439-1371>.

Сльчанінова Тамара Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6224-6995>.

Стаття надійшла до редакції 20.12.2023 р.; прийнята до друку 12.03.2024 р.