

Новикова М.А., Савич Ю.В., Ласюков Е.А., Фролова Р.Л.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Novikova M., Savich Yu., Lasiukov Ya., Fralova R.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Внеклеточные везикулы: биологические свойства и их терапевтический потенциал (обзор современных сведений)

Extracellular Vesicles: Biological Properties and Their Therapeutic Potential (Review of Current Information)

Резюме

Внеклеточные везикулы являются актуальным объектом исследований в силу своей значительной вовлеченности в биологические процессы. Механизмы формирования везикул универсальны для всех типов клеток, основными критериями подразделения их на группы являются размер, субклеточное происхождение, липидный и белковый состав. Внеклеточные везикулы секретируются различными клетками организма, гетерогенны по своему устройству (несут разнообразный набор биомолекул как внутри, так и на поверхности микрочастиц), а также способны участвовать в межклеточном сигналинге, транспортировке генетической информации и презентации антигенов. Свойства везикул определяют их физиологические и патофизиологические функции. Значительное изменение концентрации внеклеточных везикул может являться диагностическим маркером патологических состояний. В представленном обзоре отражены виды и механизмы образования внеклеточных везикул, их иммуномодуляторные свойства, способность к транзиту генетического материала и лекарственных компонентов, а также перспективы их практического применения в регенеративной медицине и онкологии.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, микровезикулы, экзосомы, цитоплазматическая мембрана, межклеточное взаимодействие, апоптоз.

Abstract

Extracellular vesicles (EVs) represent an actual objects of research due to their involvement in biological processes. Mechanisms for EVs formation have been recognized universal for all types of cells. Several group of microparticles are depending on their size, subcellular origin, lipids and protein composition. They are released by various cells of the body, are heterogeneous in their structure (carry a diverse set of biomolecules both inside and on the surface of microparticles), and are also able to participate in intercellular signaling, to transport of genetic material and to present of antigens. The properties of EVs determine their physiological and pathophysiological functions. A significant change in the concentration of EVs could be a diagnostic marker of pathological conditions. This review presents currently types and mechanisms for EVs formation and focuses on their therapeutic application in regenerative medicine, oncology and immunotherapy.

Keywords: extracellular vesicles, microvesicles, exosomes, cytoplasmic membrane, intercellular communication.

■ ВВЕДЕНИЕ

Внеклеточные везикулы (ВВ) представляют собой гетерогенную группу мембранных структур сферической формы размером от 50 до 1000 нм, включающую экзосомы и микровезикулы (МВ). Наружная фосфолипидная мембрана окружает компоненты цитозоля клетки, такие как матричная РНК (мРНК), микроРНК, протеины (энзимы, транскрипционные факторы), биоактивные липиды (простагландины, лейкотриены), сигнальные нуклеотиды и метаболиты [1–6].

Функции внутриклеточных везикул определяются типом продуцирующих их клеток и факторами, индуцирующими их высвобождение. Было установлено, что образование микрочастиц характерно для многих типов клеток, в том числе для лейкоцитов, эритроцитов, эндотелиальных, стволовых, а также опухолевых клеток. ВВ обнаружены в различных биологических жидкостях человека (кровь, лимфа, слюна, пот, моча) [7–9]. В ряде исследований показано, что даже клетки одного типа секретируют ВВ, отличающиеся по физическим и биохимическим характеристикам, морфологии, составу поверхностной мембраны [3, 8, 10]. Установлено, что ВВ способны проникать в клетки-мишени путем внедрения в мембранные структуры с последующим высвобождением содержимого [11].

Процесс переноса генетической информации между клетками осуществляется за счет транспортировки молекул РНК, среди которых преобладают фрагменты мРНК, обогащенные 3'-нетранспируемыми участками и микроРНК. Тем не менее стоит отметить, что самая распространенная рибосомальная РНК почти не встречается в составе ВВ. Считается, что фрагменты мРНК везикул могут выступать в качестве конкурирующих РНК, целью которых является регулировка стабильности, локализации и активности трансляции мРНК клеток-реципиентов, поскольку 3'-нетранспируемые участки богаты элементами, которые определяют место локализации мРНК везикул, и микроРНК-связывающими участками [5, 8, 9]. Данные механизмы взаимодействия могут изменять фенотип и модифицировать биологические функции таргетных клеток [11].

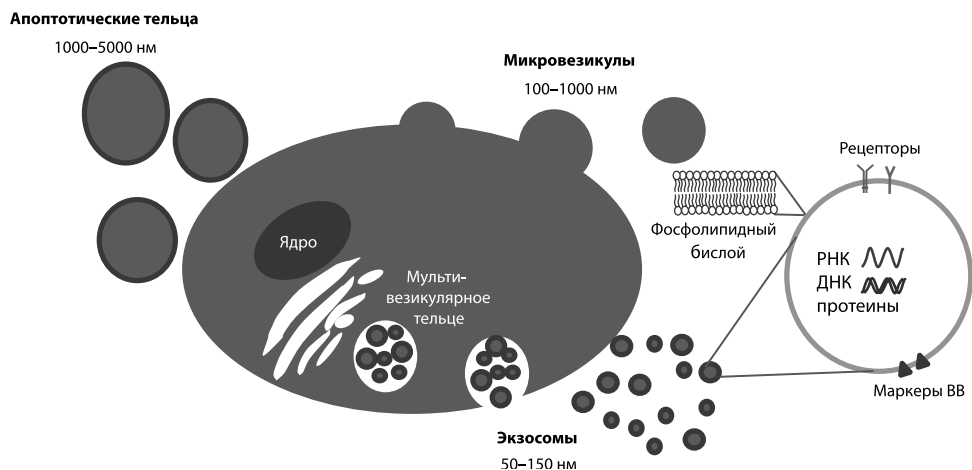
В настоящее время изучение свойств и функций ВВ является перспективным направлением научных исследований, поскольку они имеют высокий уровень вовлеченности в биологические процессы, такие как свертывание крови, дифференцировка стволовых клеток, врожденный и приобретенный иммунитет, тканевая репарация, ангиогенез и канцерогенез. ВВ могут быть использованы в качестве стимулирующих агентов сигнальной трансдукции путем встраивания лигандов в липидный слой клеток [12], диагностических маркеров различных заболеваний [13, 14], биоинженерных компонентов, способствующих переносу генетического материала и биологически активных веществ [15, 16].

■ ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ

В современной научной литературе не существует единой классификации ВВ, однако в зависимости от таких критериев, как размер, субклеточное происхождение, липидный и белковый состав, принято разделять везикулы на несколько групп.

Крупные внеклеточные везикулы диаметром 100–1000 нм. К ним относят микровезикулы (экзосомы), которые образуются путем выпячивания и отрыва участка цитоплазматической мембраны (ЦПМ) различных клеток в процессе их активации, старения или смерти, а также в ходе нормальной жизнедеятельности (см. рисунок). В настоящее время установлено, что формирование МВ происходит в особых участках ЦПМ – липидных рафтах, где происходит реорганизация мембраны путем перераспределения фосфолипидов между двумя монослоями [17]. Нарушение асимметрии мембраны вызывает изменение состояния ферментативного трансмембранного комплекса, который стимулирует сократительную активность белков цитоскелета, что способствует высвобождению МВ [18, 19].

Мелкие ВВ, или экзосомы, диаметром 50–150 нм секретируются и накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме. Мембрана экзосомы образуется в результате впячивания внутрь мембраны ранней эндосомы, после чего формируются мультивезикулярные тельца (МВТ), которые транспортируются к ЦПМ, где высвобождают свое содержимое во внеклеточное пространство (см. рисунок). Этот процесс находится под контролем ферментов семейства гуанозинтрифосфатаз (ГТФаз) Rab27b и Rab35. Считается, что Rab35 регулирует движение МВТ к плазматической мембране, а Rab27b определяет конфигурацию места слияния [20]. Белки, РНК, ДНК попадают внутрь экзосомы из цитоплазмы клетки, а перенос рецепторов на поверхность ВВ осуществляется после



Основные пути образования внеклеточных везикул

The basic pathways of extracellular vesicle formation

взаимодействия с ЦПМ. Наличие церамидов в составе мембраны эндосом обуславливает высвобождение ее содержимого в межклеточное пространство [21]. Низкий уровень pH и высокое содержание кальция в межклеточном пространстве также усиливают секрецию экзосом [10, 22].

Стоит отметить, что состав поверхностных молекул ВВ различен. Для микровезикул характерна экспрессия CD40, селектинов, интегринов, а также экспонирование фосфатидилсеринов (ФС), холестерола и диацилглицеролов [23]. В свою очередь экзосомы могут экспрессировать такие специфические молекулы, как белки теплового шока (Hsp70, Hsp90), белки тетраспанинового семейства (CD9, CD63, CD81, CD82 и др.), антигены главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC I) [9, 20, 24].

В последнее время выделяют еще один тип ВВ – апоптотические тельца, имеющие более крупные размеры (1000–5000 нм), чем МВ, образующиеся в ходе запрограммированной клеточной гибели путем фрагментации клетки на финальной стадии апоптоза (см. рисунок) [25].

■ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ

Формирование ВВ является универсальным физиологическим явлением, характерным для различных тканей организма. Считается, что в кровотоке здорового человека циркулируют ВВ, производимые клетками крови и сосудистого русла.

Внеклеточные везикулы системы гемостаза

Наиболее изучены механизмы про- и антикоагуляционной активности МВ. Во время стимуляции клеток сильными индукторами идет активная везикуляция тромбоцитов и, соответственно, ускорение реакции свертывания. Причина проявления коагуляционной активности МВ заключается в наличии ФС во внешнем монослое мембраны, который несет отрицательный заряд, благодаря чему происходит последовательная активация факторов свертывания. Кроме того, микровезикулы могут нести на себе активные долгоживущие факторы системы свертывания крови, такие как IXa, XIa или XIIa. Помимо тромбоцитарных и эритроцитарных ВВ, запускающих мембранные механизмы коагуляции, в крови присутствуют и моноцитарные везикулы, которые несут тканевой фактор, инициирующий свертывание по внешнему пути, что приводит к образованию тромбина – центрального фермента системы свертывания. Имеются данные, что МВ, образованные эндотелиальными клетками, способны проявлять антикоагулянтные свойства за счет ингибирования факторов свертывания Va и VIIIa [7, 26, 27].

Эндотелиальные МВ проявляют также ангиогенную активность благодаря наличию матриксных металлопротеиназ (ММР), главным образом MMP-2 и MMP-9, которые вовлечены в процесс миграции эндотелиальных клеток и формирования капилляров [28]. Считается, что МВ, образующиеся после стимуляции эндотелиальных клеток фактором некроза опухоли-α (TNFα), также способствуют регуляции ангиогенеза, преобразуя плазминоген в плазмин. В результате образование

плазмина и последующая активация MMP способствуют миграции и формированию капилляроподобных структур эндотелиальными клетками-предшественниками. Однако имеется пороговая концентрация эндотелиальных везикул, превышение которой вызовет обратный эффект. Стоит также отметить положительное влияние на ангиогенез и ВВ, образованных активированными лимфоцитами, которые повышают экспрессию проангиогенных факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиопоэтины, молекулы межклеточной адгезии-1) [29].

Внеклеточные везикулы иммунных клеток

Описаны также иммуномодулирующие свойства ВВ. Экзосомы, образованные В-лимфоцитами, экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II), костимуляторные молекулы CD80 и CD86, молекулы адгезии CD54, а также маркеры В-клеток CD20. Они способны активировать CD4+ Т-лимфоциты путем распознавания комплекса антиген/MHC II. Внутриклеточные везикулы, продуцируемые дендритными клетками (ДК), экспрессируют молекулы MHC I и CD86, которые необходимы для генерирования CD8+ Т-клеточного иммунного ответа [30–32]. Другие участники цитотоксических процессов иммунитета, такие как естественные киллеры (ЕК), вырабатывают ВВ, содержащие перфорины, которые образуют поры в мембране клеток-мишеней и которые могут нести на себе Fas-лиганд, взаимодействующий с трансмембранным белком Fas-рецептором – индуктором апоптоза [7, 33]. Это свойство обуславливает перспективность применения ВВ из культур ЕК и ДК в качестве противоопухолевой терапии.

Регенеративные свойства внеклеточных везикул МСК

В настоящее время регенерация тканей и органов является одной из ведущих тем изучения современной медицины. Хорошо изучен и описан эффект применения плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) после введения в поврежденный орган. Последние исследования показали, что внеклеточные везикулы, полученные из МСК, обладают большим потенциалом «бесклеточной» терапии [35, 36]. Они играют значительную роль в локальной тканевой регенерации, стимулируя процессы: индукции пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников, ингибирования апоптоза, активации реконструкции внеклеточного матрикса и ангиогенеза. Микровезикулы и экзосомы целенаправленно доставляют в поврежденные ткани мРНК, регуляторные микроРНК и ферменты [35–37].

Исследование острого инфаркта миокарда на моделях животных показало, что введение экзосом МСК внутривенно значительно улучшает систолическую функцию желудочков и замедляет процесс фиброза ткани. Очевидно, что ВВ восполняют дефицит ферментов, важных для обеспечения клетки энергией, а также активируют реваскуляризацию сердечной мышцы [38].

Опубликованные недавно результаты применения ВВ МСК при неврологических и нейродегенеративных заболеваниях свидетельствуют об их способности к улучшению процессов восстановления моторной функции, регенерации аксонов и шванновских клеток. Это связано

с передачей с помощью ВВ нейротрофических и нейрорегуляторных молекул, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и фактор роста нервов (β -NGF), которые способствуют выживанию нервных клеток и их регенерации, а также с противовоспалительным эффектом ВВ, которые подавляют выработку провоспалительного цитокина TNF- α (фактор некроза опухоли) и интерлейкинов IL-5 и IL-1 β , увеличивая секрецию IL-10 [39].

При моделировании острой почечной недостаточности у лабораторных животных ВВ МСК использовали для трансфера в поврежденные клетки почечных канальцев мРНК рецепторов IGF-1 (инсулиноподобного ростового фактора-1) и TGF- β 1 (трансформирующего ростового фактора β 1), что приводило к синтезу этих факторов в клетках-реципиентах, и активации регенеративного процесса [37, 40].

Известно, что МСК обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами, обусловленными секрецией ими ряда факторов, таких как индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO), простагландин E_2 (PGE $_2$) и других, терапевтический потенциал которых реализуется посредством везикул [41].

Таким образом, была доказана возможность применения микровезикул и экзосом, полученных из МСК, в качестве средства регенераторной и иммунной терапии.

Внеклеточные везикулы опухолевых клеток

Опухолевые клетки являются источником большого количества ВВ, которые способствуют увеличению злокачественного новообразования путем переноса канцерогенных биомолекул и изменению ими фенотипа здоровых клеток, а также модифицируют микроокружение опухоли и снижают иммунный ответ [42, 43]. Кроме того, опухолевые экзосомы могут провоцировать образование метастазов, активируя миграцию опухолевых клеток и подготавливая им так называемую преметастатическую нишу – микроокружение, способствующее адгезии и пролиферации [6]. Определение специфических ВВ опухолевых клеток с помощью высокочувствительных анализаторов может стать малоинвазивным методом диагностики новообразований.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет позволили получить более широкое представление о внеклеточных везикулах из различных клеток организма, о их роли в физиологических и патологических процессах и механизмах межклеточных взаимодействия. Результаты многочисленных экспериментов свидетельствуют о перспективности применения внеклеточных везикул для регуляции гемостаза и ангиогенеза, для восстановления органов и тканей, для проведения иммунотерапии и могут стать основой для разработки новых методов диагностики и лечения.

Однако актуальными остаются вопросы выбора наиболее эффективного стимула, запускающего процесс высвобождения везикул, и поиск ингибиторов формирования ВВ для применения в терапии онкологических заболеваний. Также существует необходимость методологической стандартизации способов получения и количественной оценки ВВ.

Вклад авторов: Новикова М.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Савич Ю.В., Ласюков Е.А. – сбор и анализ материала; Фролова Р.Л. – редактирование.

Authors' contribution: Novikova M. – concept and design of scientific research, writing text; Savich Yu., Lasiukov Ya. – collection and analysis of evidence; Fralova R. – editorial correction.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deregibus M.C., Cantaluppi V., Calogero R. et al. (2007) Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA. *Blood*, vol. 110, pp. 2440–2448.
2. Bacha N.C., Blandinieres A., Rossi E. et al. (2018) Endothelial microparticles are associated to pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Stem Cell Rev Rep*, vol. 14, no 2, pp. 223–235.
3. Ratajczak J., Miekus K., Kucia M. et al. (2006) Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery. *Leukemia*, vol. 20, no 5, pp. 847–856.
4. Aliotta J.M., Sanchez-Guijo F.M., Dooner G.J. et al. (2007) Alteration of marrow cell gene expression, protein production, and engraftment into lung by lung-derived microvesicles: a novel mechanism for phenotype modulation. *Stem Cells*, vol. 25, no 9, pp. 2245–2256.
5. Valadi H., Ekström K., Bossios A. et al. (2007) Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, vol. 9, no 6, pp. 654–659.
6. Skog J., Würdinger T., van Rijn S. et al. (2008) Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*, vol. 10, no 2, pp. 1470–1476.
7. Caby M.P., Lankar D., Vincendeau-Scherrer C. et al. (2005) Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *Int Immunol*, vol. 17, no 7, pp. 879–887.
8. Raposo, G., & Stoorvogel, W. (2013) Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*, vol. 200, no 4, pp. 373–383.
9. Yanez-Mo M., Siljander P.R., Andreu Z. et al. (2015) Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*, vol. 14, no 4, p. 27066.
10. van der Pol E., Boing A.N. et al. (2012) Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev*, vol. 64, no 3, pp. 676–705.
11. Kahn R., Mossberg M., Ståhl A.L. et al. (2017) Microvesicle transfer of kinin B1-receptors is a novel inflammatory mechanism in vasculitis. *Kidney Int.*, vol. 91, no 1, pp. 96–105.
12. Colombo M., Raposo G., Théry C. (2014). Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*, vol. 30, pp. 255–289.
13. Hornick N.J., Huan J., Doron B. et al. (2015) Serum exosome MicroRNA as a minimally-invasive early biomarker of AML. *Sci Rep*, vol. 5, pp. 1129–1135.
14. Boyiadzis M., Whiteside T.L. (2017) The emerging roles of tumor-derived exosomes in hematological malignancies. *Leukemia*, vol. 31, no 6, pp. 1259–1268.
15. Veziroglu E.M., Mias G.I. (2020) Characterizing extracellular vesicles and their diverse RNA contents. *Front Genet*, vol. 11, pp. 700–706.
16. Ratajczak M.Z., Ratajczak J. (2016) Horizontal transfer of RNA and proteins between cells by extracellular microvesicles: 14 years later. *Clin Transl Med*, vol. 5, no 7, pp. 7–19.
17. Hwang I. (2013) Cell-cell communication via extracellular membrane vesicles and its role in the immune response. *Mol Cells*, vol. 36, no 2, pp. 105–111.
18. Bruno S., Chiabotto G., Favaro E. et al. (2019) Role of extracellular vesicles in stem cell biology. *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 317, no 2, pp. 303–313.
19. Tkach M., Théry C. (2016) Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell*, vol. 164, no 6, pp. 1226–1232.
20. Buschow S.I., Liefhebber J.M. et al. (2005) Exosomes contain ubiquitinated proteins. *Blood Cells Mol Dis*, vol. 35, no 3, pp. C398–C403.
21. Baldrich P., Rutter B.D., Karimi H.Z. (2019) Plant extracellular vesicles contain diverse small RNA species and are enriched in 10- to 17-nucleotide "Tiny" RNAs. *The Plant Cell*, vol. 31, no 2, pp. 315–324.
22. Crenshaw B.J., Gu L., Sims B. (2018) Exosome biogenesis and biological function in response to viral infections. *Open Virol J*, vol. 12, pp. 134–148.
23. Liu R., Klich I., Ratajczak J. et al. (2009) Erythrocyte-derived microvesicles may transfer phosphatidylserine to the surface of nucleated cells and falsely 'mark' them as apoptotic. *Eur J Haematol*, vol. 83, no 3, pp. 220–229.
24. Roberts C.T. Jr., Kurre P. (2013) Vesicle trafficking and RNA transfer add complexity and connectivity to cell-cell communication. *Cancer Res*, vol. 73, no 11, pp. 3200–3205.
25. Albanese J., Dainiak N. (2003) Modulation of intercellular communication mediated at the cell surface and on extracellular, plasma membrane-derived vesicles by ionizing radiation. *Exp Hematol*, vol. 31, no 6, pp. 455–464.
26. Nomura S., Shimizu M. (2015) Clinical significance of procoagulant microparticles. *J Intensive Care*, vol. 3, no 1, pp. 2–6.
27. Zakharova N.V., Artemenko E.O., Podoplelova N.A. et al. (2015) Platelet surface-associated activation and secretion-mediated inhibition of coagulation factor XII. *PLoS One*, vol. 10, no. 2, e0116665.
28. Majka M., Kijowski J., Lesko E. et al. (2007) Evidence that platelet-derived microvesicles may transfer platelet-specific immunoreactive antigens to the surface of endothelial cells and CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells – implication for the pathogenesis of immune thrombocytopenias. *Folia Histochem Cytobiol*, vol. 45, no 1, pp. 27–32.

29. Janowska-Wieczorek A., Majka M., Kijowski J. et al. (2001) Platelet-derived microparticles bind to hematopoietic stem/progenitor cells and enhance their engraftment. *Blood*, vol. 98, no 10, pp. 3143–3149.
30. Andre F., Chaput N., Scharzt N.E. et al. (2004) Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccine. I. Dendritic cell-derived exosomes transfer functional MHC class I/peptide complexes to dendritic cells. *J Immunol*, vol. 172, no 4, pp. 2126–2136.
31. Hsu D.H., Paz P., Villaflor G. et al. (2003) Exosomes as a tumor vaccine: enhancing potency through direct loading of antigenic peptides. *J Immunother*, vol. 26, no 5, pp. 440–450.
32. Chaput N., Scharzt N.E., Andre F. et al. (2004) Exosomes as potent cell-free peptide-based vaccine. II. Exosomes in CpG adjuvants efficiently prime naive Tc1 lymphocytes leading to tumor rejection. *J Immunol*, vol. 172, no 4, pp. 2137–2146.
33. Clayton A., Turkes A., Navabi H. et al. (2005) Induction of heat shock proteins in B-cell exosomes. *Journal of Cell Science*, vol. 118, no 16, pp. 3631–3638.
34. Cavallero S., Riccobono D., Drouet M. (2020) MSC-derived extracellular vesicles: new emergency treatment to limit the development of radiation-induced hematopoietic syndrome? *Health Phys*, vol. 119, no 1, pp. 21–36.
35. Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. (2018) Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*, vol. 9, no 1, pp. 1–9.
36. Lee M., Jeong S.Y., Ha J. et al. (2014) Low immunogenicity of allogeneic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 446, no 4, pp. 983–989.
37. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S. et al. (2017) Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*, vol. 18, no 9, pp. 1852–1860.
38. Wang X.L., Zhao Y.Y., Sun L. et al. (2018) Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improve myocardial repair via upregulation of Smad7. *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 41, no 5, pp. 3063–3072.
39. Riordan N., Morales I., Fernández G. et al. (2018) Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *J Transl Med*, vol. 16, no 1, pp. 1–12.
40. Borges F.T., Melo S.A., Özdemir B.C. et al. (2013) TGF- β_1 -Containing Exosomes from Injured Epithelial Cells Activate Fibroblasts to Initiate Tissue Regenerative Responses and Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, vol. 24, no 3, pp. 385–392.
41. Soder R.P., Dawn B., Weiss M.L. et al. (2020) A phase I study to evaluate two doses of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of de novo high-risk or steroid-refractory acute graft versus host disease. *Stem Cell Rev Rep*, vol. 16, no 5, pp. 979–991.
42. Camussi G., Deregibus M.C., Tetta C. (2013) Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment. *Curr Mol Med*, vol. 13, no 1, pp. 58–67.
43. Boyiadzis M., Whiteside T.L. (2017) The emerging roles of tumor-derived exosomes in hematological malignancies. *Leukemia*, vol. 31, no 6, pp. 1259–1268.

Подана/Submitted: 11.10.2021

Принята/Accepted: 01.12.2021

Контакты/Contacts: power_shine@mail.ru