



ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.В. Кудрявцев^{1,2}, А.С. Головкин¹, А.А. Тотолян³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины», ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; ³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ул. Мира, 14, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101

Основные положения

• В обзоре рассмотрены вопросы, связанные с диагностической ценностью определения уровня внеклеточных везикул, а также переносимого ими груза нуклеиновых кислот и белков, у пациентов с различными заболеваниями и патологическими состояниями. Оценены представленные в литературе данные о диагностической значимости отдельных видов микроРНК при злокачественных новообразованиях.

Резюме

Накопление большого массива информации о биологической природе внеклеточных везикул, а также их участии во многих биологических и патологических процессах в организме предопределяет необходимость трансляции полученных знаний в практическую медицину. Очевидно, что на данном этапе наиболее перспективной представляется разработка диагностических и прогностических алгоритмов, основанных на исследовании уровня целевых внеклеточных везикул у пациентов при различных патологических состояниях. В данном обзоре предпринята попытка систематизации имеющихся данных об опыте и/или перспективах использования отдельных классов внеклеточных везикул в диагностике ряда наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний (ишемические и реперфузионные повреждения тканей и органов, инфекционные и неинфекционные воспалительные заболевания, злокачественные опухоли). Отдельно рассмотрены потенциально применимые с диагностической целью внеклеточные везикулы – их белковый состав, а также репертуар переносимых нуклеиновых кислот (в первую очередь микроРНК).

Ключевые слова Внеклеточные везикулы • МикроРНК • Диагностика

Поступила в редакцию: 03.04.2024; поступила после доработки: 23.05.2024; принята к печати: 14.06.2024

DIAGNOSTIC POTENTIAL OF DETERMINING INDIVIDUAL EXTRACELLULAR VESICLES SUBSETS IN CLINICAL PRACTICE

I.V. Kudryavtsev^{1,2}, A.S. Golovkin¹, A.A. Totolyan³

¹ Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341; ² Federal State Budgetary Institution “Institute of Experimental Medicine”, 12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197022; ³ Saint-Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira St., St. Petersburg, Russian Federation, 197101

Highlights

• The review is dedicated to analysis of available data on diagnostic significance of extracellular vesicles and their nucleic acids and proteins cargo. The analysis is focused on clinical application of testing systems in various pathological conditions and illnesses. In particular, diagnostic value of miRNA levels in different types of cancer are also presented.

Для корреспонденции: Игорь Владимирович Кудрявцев, igorek1981@yandex.ru; ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

Corresponding author: Igor V. Kudryavtsev, igorek1981@yandex.ru; address: 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341;

Abstract

The increased number of performed studies investigating biological nature of extracellular vesicles, as well as their participation in many biological and pathological processes, determines the need to translate the acquired knowledge into practical medicine. The development of diagnostic and prognostic algorithms based on the study of the level of target extracellular vesicles in patients with various pathological conditions is the most promising way of translation of this knowledge. This review attempts to systematize the available data on the experience and/or prospects for the use of certain classes of extracellular vesicles in the diagnosis of the most common diseases and pathological conditions (ischemic and reperfusion injuries of tissues and organs, infectious and non-infectious inflammatory diseases, malignant tumors, etc.). Potentially applicable extracellular vesicles for diagnostic purposes are considered separately in terms of their protein composition, as well as in terms of the repertoire of transferred nucleic acids (primarily miRNAs).

Keywords

Extracellular vesicles • miRNA • Diagnostics

Received: 03.04.2024; received in revised form: 23.05.2024; accepted: 14.06.2024

Список сокращений

ВВ — внеклеточные везикулы

Введение

В настоящее время накоплен достаточно большой массив данных об участии внеклеточных везикул (ВВ) в регуляции физиологических и патологических процессов в организме [1, 2]. Дальнейшим этапом должна стать трансляция этих знаний в клиническую медицину. Все больше и больше публикуется результатов исследований по возможному терапевтическому применению ВВ [3], но вместе с тем становится очевидным, что количественная оценка продуцируемых клетками объектов нанометровых размеров может иметь диагностическую и прогностическую значимость при целом ряде заболеваний и патологических состояний [4, 5].

Говоря о внеклеточных везикулах, традиционно выделяют апоптотические тельца, микровезикулы (или эктосомы) и экзосомы [6]. При этом апоптотические тельца являются наиболее крупными, их диаметр может варьировать от 200 нм до 5 мкм, а образуются они от плазматических мембран клеток, находящихся в процессе программируемой клеточной гибели. Микровезикулы образуются путем отпочкования от мембран живых клеток и имеют размеры от 100 до 800 нм в диаметре. Экзосомы образуются внутриклеточно внутри мультивезикулярных тел путем инвагинации их мембраны и имеют диаметр от 30 до 150 нм [7]. Данная классификация является традиционной, но тем не менее открыта для модифицирования, поскольку появляются новые категории ВВ различного клеточного или даже неизвестного происхождения с новыми функциями. Например, экзоферы [8], ВВ, образовавшиеся в результате аутофагии [9], митохондриальные везикулы (митовезикулы) [10], миграсомы [11]. Вместе

с тем очевидно, что по мере расширения знаний о природе, функциональной активности и биогенезе внеклеточных везикул, будут внесены изменения в имеющиеся классификации.

Гетерогенность ВВ в настоящее время уже не вызывает сомнений [12]. Пул продуцируемых объектов зависит от продуцирующих их клеток, их метаболической активности, функционального состояния и т. д. При этом диагностически значимым может быть не общее количество циркулирующих везикул, а определенной популяции, например не-сущих определенный груз нуклеиновых кислот или экспрессирующих определенный маркер. Важную патогенетическую и диагностическую роль при этом будут играть клеточное происхождение ВВ (опухолевые клетки, клетки микроокружения, иммунокомпетентные, эндотелиальные и т. д.), их состав (уровень конкретных белков, липопротеинов, ферментов), репертуар нуклеиновых кислот (микроРНК, длинные некодирующие РНК и т. д.) [1].

Методы получения, исследования и анализа состава ВВ в научных исследованиях подробно описаны в рекомендациях международного общества исследования внеклеточных везикул [13]. Важно отметить, что наряду с достаточно сложными, трудоемкими и не стандартизированными методами выделения внеклеточных везикул в настоящее время представлено много утилитарных методик, позволяющих осуществлять выделение объектов в клинической лаборатории, а значит, транслировать исследования в практическую медицину [14–16].

В настоящем обзоре рассматриваются результаты исследований, включающих описание диагностической значимости определения уровня субпо-

пуляций внеклеточных везикул различного состава при ряде патологических состояний и заболеваний.

Заболевания, демонстрирующие диагностический потенциал определения ВВ

Концепция жидкостной биопсии с определением уровня циркулирующих специфических маркеров демонстрирует хорошие перспективы применения в диагностике опухолей, сердечно-сосудистых заболеваний, патологии беременности, реакций отторжения трансплантата [17, 18]. Так, в диагностике рака и его прогрессирования рассматривают исследование уровня циркулирующих опухолевых клеток, свободно циркулирующей ДНК, а также внеклеточных везикул. Последние могут отражать текущее состояние, связанное с основным заболеванием, поскольку ВВ могут переносить груз из таргетных клеток, в частности белки, микроРНК, мРНК, длинные не кодирующие РНК, липиды. Таким образом, оценка содержимого внеклеточных везикул позволяет составить представление о молекулярном статусе заболевания, а точнее опухолевых клеток. Среди компонентов ВВ наибольшую значимость в качестве опухолевых маркеров в диагностике и мониторинге прогрессирования могут иметь белки, ассоциированные с ВВ и РНК [19].

Несмотря на большое количество хорошо зарекомендовавших себя маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (холестерин, липопротеиды низкой плотности, С-реактивный протеин, тропонин и т. д.), сохраняется потребность в идентификации новых факторов, обладающих предсказательной силой в отношении того, где и когда начнется патологический процесс и как он будет развиваться [17]. Предполагается, что определение уровня циркулирующих ВВ может оказаться маркером риска развития сосудистых событий, а также их диагностическим критерием [20].

При оценке диагностического потенциала ВВ при патологии беременности принимают во внимание факт изменения биогенеза и секреции микрочастиц клетками плаценты, регулируемый такими факторами микроокружения, как уровень глюкозы и напряжение кислорода [21]. Таким образом, исследование уровня экзосом может оказаться эффективным при пренатальном скрининге, а также диагностике таких патологических состояний при беременности, как артериальная гипертензия и гипергликемия, преэклампсия. Интересно, что в качестве биологического материала могут выступать материнская периферическая кровь, а также моча и амниотическая жидкость [17].

В патогенезе реакций отторжения трансплантата внеклеточные везикулы могут выступать в качестве переносчиков молекул МНС (main histocompatibility complex) от клеток донорского органа к антигенпрезентирующим клеткам реципиента, что приводит к запуску иммунных реакций

[22, 23]. Аналогичным образом может проходить активация Т-клеток [24, 25]. Вместе с тем ВВ могут быть и фактором развития толерантности к имплантированному органу [26, 27]. Таким образом, предполагается, что количественная оценка уровня донор-специфических экзосом может оказаться маркером острой или хронической реакции отторжения трансплантированных солидных органов [17, 28].

Белки, ассоциированные с внеклеточными везикулами

В настоящее время определение мембранных белков в структуре ВВ является утилитарным методом исследования, позволяющим изучить уровень белков без предварительного направленного выделения ВВ. Безусловно, такой подход заметно упрощает его применение в практическом здравоохранении. Одним из примеров может являться использование наборов EchoTEST для количественной и качественной оценки экзосом методом иммуноферментного анализа. Для детекции ВВ использовали общие неспецифические белки (CD63 или Rab-5b) и опухоль-ассоциированный caveolin-1. Показано, что уровень экзосом, экспрессирующих CD63 или caveolin-1, был достоверно более высоким у пациентов с меланомой по сравнению с таковым у здоровых доноров. При этом уровень caveolin-1-положительных везикул у пациентов был достоверно выше, чем CD63⁺-объектов. В целом, это указывает на перспективность данного метода в диагностике и мониторинге опухолевых заболеваний, даже несмотря на то что его применение может потребовать фракционирования ВВ посредством ультрацентрифугирования [29].

Методом с повышенной чувствительностью и, как следствие, не нуждающимся во фракционировании везикул, можно считать EV Array. Антитела к целевым молекулам, например к тетраспанинам – обязательным атрибутам мембранных частиц (CD63, CD81, CD9), фиксируют на стекле микрочипа, что позволяет в дальнейшем захватывать целевые частицы, несущие в своей структуре соответствующие белки, и детектировать их количественно [30].

Плацентарная щелочная фосфатаза является отличительным маркером плацентарных ВВ [31], и их уровень может являться диагностически значимым в диагностике преэклампсии [32].

Многие белки, входящие в состав ВВ, могут оказаться информативными в диагностике заболеваний. Например, в одном из исследований было идентифицировано 910 белков в составе микровезикул, выделенных из слюны здоровых доноров и пациентов с раком легкого. При этом 625 белков были выявлены только в материале от пациентов с раком. Из этого количества 243 были расценены как кандидатные, а 284 – как уникальные, специфические в отношении рака легкого [33].

Обследование пациентов с глиобластомой показало

повышенное количество внеклеточных везикул плазмы крови, несущих глиобластома-специфичные белки – рецептор эпидермального ростового фактора (EGFR) и EGFR тип III, по сравнению с таковым у здоровых доноров. Причем в этом же исследовании авторы высказывают предположение, что уровень ВВ при глиобластоме указывает на амплификацию или мутацию генов и может выступать в качестве предиктора ответа на проводимую противоопухолевую терапию [34].

Исследование в асцитической жидкости уровня ВВ, несущих CD24 и EpCAM, позволило дифференцировать пациентов с раком яичников с точностью 97% [35]. Повышенное количество сывороточных CD9⁺CD147⁺ дубль-позитивных везикул позволило отличить пациентов с колоректальным раком от здоровых доноров [36].

В качестве маркера опухолевой прогрессии, в частности при меланоме, и эффективности новых методов терапии рака рассматривается использование результатов исследования уровня внеклеточных везикул, позитивных по PDL1 (programmed death ligand 1) [37, 38]. Внеклеточные везикулы, несущие PDL1, связываются с рецептором PD-1 на поверхности эффекторных Т-клеток, приводя тем самым к угнетению противоопухолевой активности CD8⁺ цитотоксических Т-клеток и истощению Т-клеток, что способствует прогрессированию меланомы [38]. Аналогично повышенные уровни ВВ, экспрессирующих PDL1, выявлены у пациентов с плоскоклеточным раком кожи, что также коррелировало с прогрессированием заболевания [39]. Оценка изменения уровня PDL1⁺ ВВ у пациентов на фоне проводимой терапии анти-PD-1 может служить как для объективного разделения пациентов на отвечающих и не отвечающих на лечение, так и быть индикатором участия и активности адаптивного иммунитета [38].

Говоря о звеньях иммунитета, вовлеченных в противоопухолевую активность и регулируемых внеклеточными везикулами, продуцируемыми клетками опухоли и опухолевого микроокружения, следует не забывать о врожденном иммунитете. Плазматические ВВ у пациентов с раком поджелудочной железы ингибируют комплемент-зависимый лизис [40], а у пациентов с В-клеточной лимфомой связывают комплемент, в результате чего опухолевые клетки избегают комплемент-зависимого цитолиза *in vitro* [41].

При некоторых видах опухолей продуцируемые ими внеклеточные везикулы могут иметь специфичную «белковую подпись». В частности, при меланоме отмечено повышенное количество ВВ, богатых меланом-специфическим белком, связанным с тирозиназой 2 (melanoma-specific protein tyrosinase-related protein 2, TYRP2), CD29 (very late antigen 4, VLA4), белком теплового шока 70 (heat shock protein 70, HSP70) и онкопротеином MET [42].

Клетки рака поджелудочной железы продуцируют ВВ, содержащие фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor, MIF), что может ассоциироваться с формированием метастазов [43]. В качестве маркера диагностики и прогноза рака поджелудочной железы также может быть использовано исследование уровня циркулирующих ВВ, несущих глипикан 1 (glypican 1, GPC1) [44].

Предполагается, что BPIFA1, Mucin 5B и IQGAP1 (Ras-GTPase-активирующий белок) в составе внеклеточных везикул могут оказаться полезными в качестве неинвазивных маркеров рака легкого [4, 33]. Кроме того, SPARC-like protein 1 (SPARCL1), IQGAP1, BPIFA1 и корнулин также рассматриваются в качестве кандидатных белков в диагностике многих видов рака, особенно рака легкого [4, 45] (табл. 1).

Таблица 1. Белки, входящие в состав внеклеточных везикул, имеющих диагностическую значимость при злокачественных новообразованиях

Table 1. Proteins included in extracellular vesicles that have diagnostic potential in malignant neoplasms

Белок, транспортируемый ВВ / Proteins included in EV	Источник ВВ / EV localization	Вид опухоли / Cancer type	Литературный источник / References
CD63, caveolin-1	Сыворотка / Serum	Меланомы / Melanoma	[29]
EGFR, EGFR III	Плазма / Plasma	Глиобластома / Glioblastoma	[34]
CD24, EpCAM	Асцитическая жидкость / Ascitic fluid	Рак яичников / Ovarian cancer	[35]
CD9+CD147+	Сыворотка / Serum	Колоректальный рак / Colorectal cancer	[36]
PDL1	Сыворотка / Serum	Меланомы / Melanoma	[37], [38]
TYRP2, VLA4, HSP70, MET	Сыворотка / Serum	Меланомы / Melanoma	[42]
MIF	Сыворотка / Serum	Рак поджелудочной железы / Pancreas cancer	[43]
Glypican1 (GPC1)	Сыворотка / Serum	Рак поджелудочной железы / Pancreas cancer	[44]
Glypican1 (GPC1)	Сыворотка / Serum	Колоректальный рак / Colorectal cancer	[46]
BPIFA1, Mucin 5B, IQGAP1	Сыворотка / Serum	Рак легкого / Lung cancer	[33]

Примечание: ВВ – внеклеточные везикулы.

Note: EV – extracellular vesicles.

Диагностическая значимость внеклеточных везикул при COVID-19

Безусловно, в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции большое внимание уделяется изучению не только участия ВВ в патогенезе заболевания, но также в диагностике и прогнозировании течения и исходов. Так, отмечено, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в сыворотке содержалось повышенное количество CD13⁺ ВВ и CD82⁺ ВВ. В то же время в сыворотке лиц с более легким течением было больше HLA-ABC⁺ ВВ, чем у здоровых доноров, и больше CD24⁺ ВВ, чем у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [47].

При использовании быстрого метода высокочувствительной проточной цитометрии установлено, что у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в сыворотке был повышенный уровень везикул тромбоцитарного происхождения по сравнению со здоровыми донорами и с ПЦР-негативными больными [48]. В исследовании нашей группы такой закономерности относительно везикул тромбоцитарного происхождения не отмечено. Однако уровень CD235a⁺ и CD14⁺ ВВ был достоверно повышен у пациентов с инфекцией средней тяжести, а уровень CD8⁺ и CD19⁺ ВВ снижен по сравнению со здоровыми донорами. Пациенты с тяжелой формой инфекции имели пониженные уровни CD4⁺, CD19⁺ и CD146⁺ ВВ по сравнению с донорами. Кроме того, показано, что в процессе лечения снижался уровень CD63⁺ ВВ и CD147⁺ ВВ, что может быть использовано в качестве одного из критериев эффективности проводимой терапии [49].

В другом исследовании продемонстрировано, что острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19 запускает высвобождение ВВ, несущих тканевой фактор – основной активатор коагуляционного каскада. Уровень активности тканевого фактора в везикулах у пациентов был достоверно выше, чем у здоровых доноров. Кроме того, активность везикул ассоциировалась с тяжестью заболевания и летальностью [50].

На высокую диагностическую и прогностическую значимость уровня тромбоцитарных везикул указывали многие исследователи [49, 51, 52]. Вместе с тем метод детекции, а также алгоритмы применения и интерпретации полученных результатов еще требуют уточнения.

МикроРНК внеклеточных везикул, ассоциированные со злокачественными новообразованиями

МикроРНК являются малыми некодирующими РНК, состоящими из 20–25 нуклеотидов, контролирующими на посттранскрипционном этапе экспрессию белок-кодирующих генов. Спектр транспортируемых везикулами микроРНК в значительной степени зависит от вида клеток-продуцентов и их активности [12]. Есть достаточное количество

указаний на то, что целый ряд микроРНК, ассоциированных с ВВ, может выступать в качестве биомаркеров при опухолевой патологии [19].

В частности, уровень *let-7a*, *miR-1229*, *miR-1246*, *miR-150*, *miR-21*, *miR-223* и *miR-23a* был достоверно повышен у пациентов с колоректальным раком и снижался после хирургического удаления опухоли, что подчеркивает именно опухолевое происхождение указанных микроРНК [53]. В другом исследовании показано, что уровень экспрессии экзосомной *miR-19a* в сыворотке пациентов с колоректальным раком достоверно повышен по сравнению с таковым у здоровых доноров. При этом более высокий уровень ассоциировался с худшим прогнозом, чем низкий ($p < 0,001$). Кроме того, уровень экзосомной *miR-17-92a* в сыворотке коррелировал с рецидивом рака [54] (табл. 2).

Повышенный сывороточный уровень экзосомных *miR-1290* и *miR-375* был ассоциирован с худшей выживаемостью пациентов с резистентным раком простаты [55].

Плазма пациентов с раком молочной железы содержит ВВ, богатые *miR-21* и *miR-1246*, что может быть использовано для диагностики и мониторинга эффективности лечения [56]. Вместе с тем при мониторинге нейрогенных опухолей отмечено, что уровень *miR-21* в экзосомах сыворотки крови здоровых доноров был ниже, чем у пациентов с глиобластомой [57].

Уровни *let-7f*, *miR-20b* и *miR-30e-3p* были ниже в плазматических везикулах у пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого в сравнении с контролями [58].

Повышенный уровень восьми микроРНК из сывороточных внеклеточных везикул продемонстрировал свою диагностическую значимость при раке яичников по сравнению с доброкачественными опухолями (*miR-21*, *miR-141*, *miR-200a*, *miR-200b*, *miR-200c*, *miR-203*, *miR-205*, *miR-214*) [59]. Кроме того, в этой же работе отмечено другое интересное наблюдение: микроРНК-профиль везикул, выделенных из клеток опухолей, не отличался от такового из экзосом, выделенных из периферической крови. Приведенные результаты указывают на то, что клетки-продуценты обладают механизмом сортировки, который направляет специфические внутриклеточные микроРНК для проникновения в экзосомы, а также на то, что по крайней мере при злокачественном опухолевом процессе внеклеточные везикулы периферической крови и переносимый ими репертуар микроРНК являются репрезентативными по отношению к опухоли и их исследование может играть важную диагностическую роль.

Вместе с тем обращает на себя внимание определенная неспецифичность детектируемых микроРНК в отношении различных по происхождению и морфологии опухолей. Так, в разных ис-

следованиях указывается диагностическая значимость *miR-21* при раке молочной железы [56], раке яичников [59], глиобластоме [57], колоректальном раке [53]. Уровень микроРНК *let-7f* демонстрирует диагностическую значимость при колоректальном раке [60] и немелкоклеточном раке легкого [58]. При том, что *miR-21* [67] и *let-7f* [68, 69] является одной из самых часто встречаемых микроРНК в сыворотке и в плазме у здоровых доноров. МикроРНК *miR-223* наиболее часто встречается в тромбоцитах и везикулах тромбоцитарного происхождения [70]. Вместе с тем экспрессия *miR-223* может быть аномальной при раке молочной железы [61], раке желудка [62], раке легкого [63], раке яичников [64].

Другим интересным моментом может оказаться вид используемого биологического материала. Диагностически значимыми могут быть и иные, кроме плазмы и сыворотки, биологические жидкости [5]. В частности, при исследовании осадка (везикулы) и надосадка (экзосомы) ультрацентрифугированной мочи пациентов с раком простаты установлено, что уровень *miR-21* и *miR-375* был повышен в обеих фракциях, в то время как *miR-141* – только в осадке. И наоборот, концентрации *let-7c* у пациентов и здоровых доноров отличались только во фракции экзосом (надосадок), но не во фракции везикул (осадок) [65].

Внеклеточные везикулы мочи, содержащие *miR-*

451a и *miR-486-5p*, могут быть потенциальными биомаркерами безрецидивной выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря, стадия T1. Вывод был основан на том, что указанные микроРНК были достоверно повышены у пациентов до операции по удалению опухоли по сравнению с послеоперационным уровнем [66].

МикроРНК внеклеточных везикул при ишемических и реперфузионных повреждениях миокарда

Закономерными являются поиски ранних высокоспецифичных маркеров повреждения миокарда при ишемии и реперфузии. Так, показано, что уровни ряда микроРНК (*miR-1*, *miR-133a*, *miR-133b*, *miR-208a*, *miR-208b*, *miR-499*) повышаются в крови сразу после острого инфаркта миокарда. В ряде случаев высокая скорость их роста и специфичность указывали на больший диагностический потенциал, чем уровень тропонинов [71–73]. Перспективным в отношении диагностики ишемии миокарда может стать определение уровня *miR-210*, экспрессируемой в клетках сердца и повышающейся в условиях гипоксии [74].

Полученные результаты об увеличении общего количества экзосом и уровня кардиоспецифичных микроРНК (*miR-1*, *miR-133a*, *miR-133b*) в процессе аортокоронарного шунтирования, а также положительная корреляция уровня этих микроРНК с уровнем тропонина I указывают на их потенциальную

Таблица 2. Диагностически значимые микроРНК в составе внеклеточных везикул при злокачественных новообразованиях
Table 2. MicroRNA included in extracellular vesicles that have diagnostic potential in malignant neoplasms

МикроРНК ВВ / MicroRNA from EV	Источник ВВ / EV localization	Вид опухоли / Cancer type	Литературный источник / References
<i>let-7a</i> , <i>miR-1229</i> , <i>miR-1246</i> , <i>miR-150</i> , <i>miR-21</i> , <i>miR-223</i> , <i>miR-23a</i>	Сыворотка / Serum	Колоректальный рак / Colorectal cancer	[53]
<i>miR-19a-3p</i> , <i>miR-17-92a</i>	Сыворотка / Serum	Колоректальный рак / Colorectal cancer	[54]
<i>miR-1290</i> , <i>miR-375</i>	Сыворотка / Serum	Рак простаты / Prostate cancer	[55]
<i>miR-21</i> , <i>miR-1246</i>	Плазма / Plasma	Рак молочной железы / Breast cancer	[56]
<i>miR-21</i>	Сыворотка/ Serum	Глиобластома / Glioblastoma	[57]
<i>let-7f</i> , <i>miR-20b</i> , <i>miR-30e-3p</i>	Плазма / Plasma	Немелкоклеточная карцинома легкого / Nonsmall cell lung cancer	[58]
<i>miR-21</i> , <i>miR-141</i> , <i>miR-200a</i> , <i>miR-200b</i> , <i>miR-200c</i> , <i>miR-203</i> , <i>miR-205</i> , <i>miR-214</i>	Сыворотка / Serum	Рак яичников / Ovarian cancer	[59]
<i>miR-19a-3p</i> , <i>miR-203-3p</i> , <i>miR-221-3p</i> , <i>let-7f-5p</i>	Сыворотка/ Serum	Колоректальный рак / Colorectal cancer	[60]
<i>miR-223</i>	Плазма / Plasma	Рак молочной железы / Breast cancer	[61]
<i>miR-223</i>	Плазма / Plasma	Рак желудка / Gastric cancer	[62]
<i>miR-223</i>	Плазма / Plasma	Рак легкого / Lung cancer	[63]
<i>miR-223</i>	Плазма / Plasma	Рак яичников / Ovarian cancer	[64]
<i>miR-21</i> , <i>miR-375</i>	Моча / Urine	Рак простаты / Prostate cancer	[65]
<i>miR-451a</i> , <i>miR-486-5p</i>	Моча / Urine	Рак мочевого пузыря T1 / Bladder cancer T1	[66]

Примечание: ВВ – внеклеточные везикулы.
Note: EV – extracellular vesicles.

значимую роль в качестве биомаркера миокардиального повреждения [71].

Не обнаруживаемая у здоровых доноров *hsa-miRNA-208a* у пациентов с острым инфарктом миокарда отчетливо детектируется в плазме крови через 4 ч после дебюта болей за грудиной. Такой показатель оказывается заметно более ранним, чем классические маркеры повреждения, такие как тропонин и креатинкиназа МВ [75].

Интересно, что оценка уровня микроРНК может быть использована не только в диагностике острых событий, но и с прогностической целью. Повышенный уровень циркулирующей *miR-133a* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией оказался предиктором развития острого коронарного события в ближайшие 2 года. Установлено, что микроРНК оказывает влияние на липидный и воспалительный сигналинг в ключевых клетках (макрофаги, эндотелиальные клетки), связанных с атеросклеротической прогрессией [76].

МикроРНК внеклеточных везикул, ассоциированные с ишемическим инсультом

У пациентов с острым ишемическим инсультом сывороточный уровень *hsa-miR-124-3p* был снижен по сравнению с таковым у лиц без инсульта. Кроме того, уровень этой микроРНК в везикулах отрицательно коррелировал с уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF α , CXCL2). Из полученных результатов авторы сделали вывод о том, что сывороточная *hsa-miR-124-3p* служит в качестве диагностического и прогностического маркера ранних стадий острого ишемического инсульта [77].

У пациентов с ишемическим инсультом более высокий уровень сывороточной *miR-19a-3p* ассоциировался с тяжестью основного заболевания. Кроме того, показано, что совместная оценка с уровнями тромбоцитарных и лейкоцитарных внеклеточных везикул существенно повышает площадь под ROC-кривой [78].

Внеклеточные везикулы, ассоциированные с повреждением легких и острым респираторным дистресс-синдромом

Растет количество исследований, посвященных изучению потенциальной диагностической роли микроРНК, которые могут содержаться во ВВ и участвовать в патогенезе повреждения и воспаления легких. Сообщалось, что экспрессия *let-7c* и *miR-125b* в сыворотке пациентов была значительно снижена и обратно коррелировала с тяжестью течения острого респираторного дистресс-синдрома [79]. Высокий уровень циркулирующей *miR-320* был важным биомаркером, указывающим на плохую дыхательную функцию при остром повреждении легких [80].

Кроме того, в литературе появлялись данные о том, что *let-7a*, *miR-328*, *miR-21*, определяемые в конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, обладают потенциальной способностью выступать в качестве функциональных маркеров [81].

Уровень лейкоцитарных внеклеточных везикул в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и в крови был идентифицирован как достоверный прогностический маркер начала острого респираторного дистресс-синдрома [82, 83]. В проспективном когортном исследовании повышенные уровни циркулирующих ВВ были независимо связаны со сниженным риском острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов в критическом состоянии [84]. Показано, что у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией уровень циркулирующих эндотелиальных ВВ повышен [85], что может указывать на предсказательную силу уровня везикул в отношении гемодинамической тяжести. Уровень эндотелиальных ВВ, экспрессирующих CD31, был повышен у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести, а экспрессирующих CD62E – у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких [86].

МикроРНК внеклеточных везикул, ассоциированные с воспалительными заболеваниями

Ранняя диагностика, а также мониторинг заболеваний, ассоциированных с воспалением, в том числе системного характера, также востребованы в рутинной клинической практике (табл. 3).

В экспериментальных исследованиях по моделированию сепсиса на мышах были подтверждены клинические наблюдения о диагностической значимости повышенного уровня *miR-483-3p* и *let-7d-3p* во внеклеточных везикулах пациентов. Кроме того, уровень этих микроРНК положительно коррелировал с тяжестью заболевания [87].

Выделенные из жидкости после перитонеального диализа *miR-223* и *miR-31* могут быть расценены как предикторы бактериальной инфекции при перитоните. При этом диагностически значимыми являются повышение первой и снижение второй из указанных микроРНК [88].

При секвенировании свободно циркулирующих в плазме микроРНК, большая часть из которых была связана с внеклеточными везикулами, у пациентов с внебольничной пневмонией, а также пневмонией, осложненной сепсисом, выявлено значимое изменение уровней *miR-1246*, *miR-193a-5p* и *miR-542-3p*. Важно отметить, что уровни экспрессии *miR-1246* демонстрировали значительные изменения по мере повышения тяжести заболевания по направлению от здоровых добровольцев до пациентов с внебольничной пневмонией и пациен-

тов с пневмонией, осложненной сепсисом. Кроме того, детекция уровней *miR-193a-5p* и *miR-542-3p* позволяла различать пациентов с инфекционным заболеванием (пневмония или сепсис) от здоровых доноров [89].

При обследовании пациентов с хроническим периодонтитом в плазме выявлено 33 микроРНК с достоверно пониженным уровнем экспрессии по сравнению со здоровыми донорами. В то же время в образцах слюны определено уже 1 995 дифференциально экспрессирующихся микроРНК (1 985 – апрегуляция и 10 – даунрегуляция) [90]. При этом наиболее перспективными для дальнейшего исследования с целью создания диагностической панели были признаны следующие плазматические микроРНК: *hsa-miR-let-7d*, *hsa-miR-126-3p*, *hsa-miR-199a-3p* и одна – слюнная (*hsa-miR-125a-3p*).

При обследовании пациенток с преэклампсией установлено, что концентрации *miR-486-1-5p*

и *miR-486-2-5p* в плацентарных экзосомах были значительно выше у пациенток с патологией, чем у здоровых беременных, что также может указывать на диагностический потенциал этих маркеров [91].

Заключение

К настоящему моменту накопилось достаточно большое количество результатов клинических исследований, демонстрирующих, что внеклеточные везикулы, а также различные компоненты, входящие в их состав (белки, нуклеиновые кислоты и т. д.), могут выступать в качестве очень специфичных и чувствительных маркеров целого ряда патологических состояний и заболеваний. Далее все более актуальным становится вопрос разработки диагностических панелей и алгоритмов применения диагностических тест-систем, позволяющих внедрить методы исследований внеклеточных везикул в клиническую практику.

Таблица 3. Значимые микроРНК внеклеточных везикул в диагностике заболеваний и патологических состояний
Table 3. MicroRNA included in extracellular vesicles that have diagnostic potential in diseases and pathological conditions

МикроРНК ВВ / MicroRNA from EV	Источник ВВ / EV localization	Нозология / Nosology	Литературный источник / References
<i>hsa-miRNA-208a</i>	Плазма / Plasma	Ранний маркер острого инфаркта миокарда / Early marker of acute myocardial infarction	[75]
<i>let-7c</i> , <i>miR-125b</i>	Сыворотка / Serum	Обратная корреляция с тяжестью ОРДС / Inverse correlation with ARDS severity	[79]
<i>miR-320</i>		Функция дыхания при остром повреждении легких / Respiratory function in acute lung injury	[80]
<i>let-7a</i> , <i>miR-328</i> , <i>miR-21</i>	Конденсат выдыхаемого воздуха / Exhaled breath condensate	Функциональные маркеры дыхания при ХОБЛ / Functional marker chronic obstructive pulmonary disease	[81]
<i>miR-1</i> , <i>miR-133a</i> , <i>miR-133b</i>	Плазма / Plasma	Повреждение миокарда / Myocardial damage	[71]
<i>miR-1</i> , <i>miR-133a</i> , <i>miR-133b</i> , <i>miR-208a</i> , <i>miR-208b</i> , <i>miR-499</i>	Плазма / Plasma	Острый инфаркт миокарда / Acute myocardial infarction	[71], [72], [73]
<i>hsa-miR-124-3p</i>	Сыворотка / Serum	Острый ишемический инсульт / Acute ischemic stroke	[77]
<i>miR-223</i> , <i>miR-31</i>	Перитонеальная жидкость / Peritoneal fluid	Бактериальный перитонит / Bacterial peritonitis	[88]
<i>miR-19a-3p</i>	Плазма / Plasma	Ишемический инсульт / Ischemic stroke	[78]
<i>miR-483-3p</i> , <i>let-7d-3p</i>	Экзосомы, выделенные из плазмы / Plasma purified exosomes	Сепсис / Sepsis	[87]
<i>miR-1246</i> , <i>miR-193a-5p</i> , <i>miR-542-3p</i>	Неочищенные ВВ плазмы / Serum circulating cell-free EV	Внебольничная пневмония, пневмония, осложненная сепсисом / Community-acquired pneumonia and pneumonia-related sepsis	[89]
<i>hsa-miR-let-7d</i> , <i>hsa-miR-126-3p</i> , <i>hsa-miR-199a-3p</i>	Плазма / Plasma	Хронический периодонтит / Chronic periodontitis	[90]
<i>hsa-miR-125a-3p</i>	Слюна / Saliva	Хронический периодонтит / Chronic periodontitis	[90]
<i>miR-486-1-5p</i> , <i>miR-486-2-5p</i>	Плазма / Plasma	Преэклампсия / Preeclampsia	[91]

Примечание: ВВ – внеклеточные везикулы; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Note: EV – extracellular vesicles; ARDS – acute respiratory distress syndrome.

Конфликт интересов

И.В. Кудрявцев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Головкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Тотолян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Кудрявцев Игорь Владимирович, кандидат биологических наук заведующий лабораторией аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; заведующий лабораторией клеточной иммунологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт Экспериментальной Медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7204-7850

Головкин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук руководитель группы генно-клеточной инженерии института молекулярной биологии и генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7577-628X

Тотолян Арег Артемович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4571-8799

Вклад авторов в статью

КИВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

Author Information Form

Kudryavtsev Igor V., PhD, Head of the Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, World-Class Science Center “Center for Personalized Medicine”, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Federal State Budgetary Institution “Institute of Experimental Medicine”, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7204-7850

Golovkin Alexey S., PhD, Head of the Group of Genetic and Cellular Engineering at the Institute of Molecular Biology and Genetics, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7577-628X

Totolyan Areg A., Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal Budgetary Institution “Saint-Petersburg Pasteur Institute” of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4571-8799

Author Contribution Statement

KIV – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAS – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TAA – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kalra H., Drummen G.P.C., Mathivanan S. Focus on extracellular vesicles: Introducing the next small big thing. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2): 170. doi: 10.3390/ijms17020170
2. Shah R., Patel T., Freedman J.E. Circulating extracellular vesicles in human disease. *N Engl J Med.* 2018;379(10):958–66. doi: 10.1056/NEJMr1704286.
3. Великоницев Ф.С., Головкин А.С. Терапия внеклеточными везикулами: возможности, механизмы и перспективы применения. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10): 221–31. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4081
4. Liu Y., Wang S., Xia H., Tan X., Song S., Zhang S., Meng D., Chen Q., Jin Y. The potential applications of microparticles in the diagnosis, treatment, and prognosis of lung cancer. *J Transl Med.*

- 2022;20(1):404. doi: 10.1186/s12967-022-03599-x
5. Wang Y., Zhang M. Urinary Exosomes: A Promising Biomarker for Disease Diagnosis. *Lab Med.* 2023. 7;54(2):115–125. doi: 10.1093/labmed/lmac087
6. Witwer K.W., Théry C. Extracellular vesicles or exosomes? On primacy, precision, and popularity influencing a choice of nomenclature. *J Extracell vesicles.* 2019;8(1):1648167. doi: 10.1080/20013078.2019.1648167.
7. Verdi V., Bécot A., van Niel G., Verweij F.J. In vivo imaging of EVs in zebrafish: New perspectives from “the waterside.” *FASEB BioAdvances.* 2021;3(11):918–29. doi: 10.1096/fba.2021-00081.
8. Melentijevic I., Toth M.L., Arnold M.L., Guasp R.J., Harinath G., Nguyen K.C., Taub D., Parker J.A., Neri C., Gabel

- C.V., Hall D.H., Driscoll M. C. elegans neurons jettison protein aggregates and mitochondria under neurotoxic stress. *Nature*. 2017;542(7641):367–71. doi: 10.1038/nature21362.
9. Pedrioli G., Paganetti P. Hijacking Endocytosis and Autophagy in Extracellular Vesicle Communication: Where the Inside Meets the Outside. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8(8):595515. doi: 10.3389/fcell.2020.595515.
10. Sugiura A., McLelland G., Fon E.A., McBride H.M. A new pathway for mitochondrial quality control: mitochondrial-derived vesicles. *EMBO J*. 2014;33(19):2142–56.
11. Ma L., Li Y., Peng J., Wu D., Zhao X., Cui Y., Chen L., Yan X., Du Y., Yu L. Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration. *Cell Res*. 2015;25(1):24–38. doi: 10.1038/cr.2014.135.
12. Kondratov K., Nikitin Y., Fedorov A., Kostareva A., Mikhailovskii V., Isakov D., Ivanov A., Golovkin A. Heterogeneity of the nucleic acid repertoire of plasma extracellular vesicles demonstrated using high-sensitivity fluorescence-activated sorting. *J Extracell Vesicles*. 2020;9(1):1743139. doi: 10.1080/20013078.2020.1743139.
13. Théry C., Witwer K.W., Aikawa E., Alcaraz M.J., Anderson J.D., Andriantsitohaina R., Antoniou A., Arab T., et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles*. 2018;7(1):1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.
14. Johnsen K.B., Gudbergsson J.M., Andresen T.L., Simonsen J.B. What is the blood concentration of extracellular vesicles? Implications for the use of extracellular vesicles as blood-borne biomarkers of cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1871(1):109–116. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.11.006.
15. Coumans F.A.W., Brisson A.R., Buzas E.I., Dignat-George F., Drees E.E.E., El-Andaloussi S., Emanuelli C., Gasecka A., et al. Methodological guidelines to study extracellular vesicles. *Circ Res*. 2017;120(10):1632–48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309417.
16. Gardiner C., Di Vizio D., Sahoo S., Théry C., Witwer K.W., Wauben M., Hill A.F. Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: Results of a worldwide survey. *J Extracell Vesicles*. 2016;5(1):32945. doi: 10.3402/jev.v5.32945.
17. Zhou B., Xu K., Zheng X., Chen T., Wang J., Song Y., Shao Y., Zheng S. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):144. doi: 10.1038/s41392-020-00258-9.
18. Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Федотов П.А., Калинин О.В. Новые аспекты влияния факторов иммунитета и микробиома на реакции отторжения трансплантированного сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):4806. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4806.
19. Urabe F., Kosaka N., Ito K., Kimura T., Egawa S., Ochiya T. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2020;318(1):C29–39.
20. Ghafarian F., Pashirzad M., Khazaei M., Rezayi M., Hassanian S.M., Ferns G.A., Avan A. The clinical impact of exosomes in cardiovascular disorders: From basic science to clinical application. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12226–36. doi: 10.1002/jcp.27964.
21. Salomon C., Scholz K., Kobayashi M., Duncombe G., Perez-Sepulveda A., Illanes S.E., Longo S., Fortunato S., Mitchell M., Rice G.E. Hypoxia Regulates the Response of Trophoblast-Derived Exosomes To Hyperglycemia and Displays a Difference Placental Exosome Profile in Plasma From Patients With Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci*. 2015;22 (Suppl 1): A 257–A 258.
22. Liu Q., Rojas-Canales D.M., Divito S.J., Shufesky W.J., Stolz D.B., Erdos G., Sullivan M.L., Gibson G.A., Watkins S.C., Larregina A.T., Morelli A.E. Donor dendritic cell-derived exosomes promote allograft-targeting immune response. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2805–20. doi: 10.1172/JCI84577.
23. Burlingham W.J. “Cross-Dressing” Becomes Fashionable Among Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(1):5–6. doi: 10.1111/ajt.14032.
24. Morelli A.E., Bracamonte-Baran W., Burlingham W.J. Donor-derived exosomes: The trick behind the semidirect pathway of allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(1):46–54. doi: 10.1097/MOT.0000000000000372.
25. Gonzalez-Nolasco B., Wang M., Prunevicius A., Benichou G. Emerging role of exosomes in allorecognition and allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(1):22–7. doi: 10.1097/MOT.0000000000000489.
26. Benichou G., Wang M., Ahrens K., Madsen J.C. Extracellular vesicles in allograft rejection and tolerance. *Cell Immunol*. 2020;349(5):104063. doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104063.
27. Marino J., Babiker-Mohamed M.H., Crosby-Bertorini P., Paster J.T., LeGuern C., Germana S., Abdi R., Uehara M., Kim J.I., Markmann J.F., Tocco G., Benichou G. Donor exosomes rather than passenger leukocytes initiate alloreactive T cell responses after transplantation. *Sci Immunol*. 2016;1(1):aaf8759. doi: 10.1126/sciimmunol.aaf8759.
28. Vallabhajosyula P., Korutla L., Habetheruer A., Yu M., Rostami S., Yuan C.X., Reddy S., Liu C., Korutla V., Koeberlein B., Trofe-Clark J., Rickels M.R., Naji A. Tissue-specific exosome biomarkers for noninvasively monitoring immunologic rejection of transplanted tissue. *J Clin Invest*. 2017;127(4):1375–91. doi: 10.1172/JCI87993.
29. Logozzi M., De Milito A., Lugini L., Borghi M., Calabrò L., Spada M., Perdicchio M., Marino M.L., Federici C., Iessi E., Brambilla D., Venturi G., Lozupone F., Santinami M., Huber V., Maio M., Rivoltini L., Fais S. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients. *PLoS One*. 2009;4(4):e5219. doi: 10.1371/journal.pone.0005219.
30. Jørgensen M.M., Bæk R., Varming K. Potentials and capabilities of the extracellular vesicle (EV) array. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:26048. doi: 10.3402/jev.v4.26048.
31. Dragovic R.A., Collett G.P., Hole P., Ferguson D.J.P., Redman C.W., Sargent I.L., Tannetta D.S. Isolation of syncytiotrophoblast microvesicles and exosomes and their characterisation by multicolour flow cytometry and fluorescence Nanoparticle Tracking Analysis. *Methods*. 2015;87:64–74. doi: 10.1016/j.jymeth.2015.03.028.
32. Pillay P, Maharaj N, Moodley J, Mackraj I. Placental exosomes and pre-eclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*. 2016;46:18–25. doi: 10.1016/j.placenta.2016.08.078.
33. Sun Y., Huo C., Qiao Z., Shang Z., Uzzaman A., Liu S., Liu S., Jiang X., Fan L.Y., Ji L., Guan X., Cao C.X., Xiao H. Comparative Proteomic Analysis of Exosomes and Microvesicles in Human Saliva for Lung Cancer. *J Proteome Res*. 2018;17(3):1101–7. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00770.
34. Shao H., Chung J., Balaj L., Charest A., Bigner D.D., Carter B.S., Hochberg F.H., Breakefield X.O., Weissleder R., Lee H. Protein typing of circulating microvesicles allows real-time monitoring of glioblastoma therapy. *Nat Med*. 2012;18(12):1835–40. doi: 10.1038/nm.2994.
35. Im H., Shao H., Park Y. II., Peterson V.M., Castro C.M., Weissleder R., Lee H. Label-free detection and molecular profiling of exosomes with a nano-plasmonic sensor. *Nat Biotechnol*. 2014;32(5):490–5. doi: 10.1038/nbt.2886.
36. Yoshioka Y., Kosaka N., Konishi Y., Ohta H., Okamoto H., Sonoda H., Kosaka N., Konishi Y., et al. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun*. 2014;5(1):3591. doi: 10.1038/ncomms4591.
37. Möller A., Lobb R.J. The evolving translational potential of small extracellular vesicles in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(12):697–709. doi: 10.1038/s41568-020-00299-w.
38. Chen G., Huang A.C., Zhang W., Zhang G., Wu M., Xu W., Yu Z., Yang J., et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2018;560(7718):382–6. doi: 10.1038/s41586-018-0392-8.
39. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Hoffmann T.K., Gooding W.E., Whiteside T.L. Clinical significance of PD-L1+ exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2018;24(4):896–905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
40. Capello M., Vykoukal J.V., Katayama H., Bantis L.E., Wang H., Kundnani D.L., Aguilar-Bonavides C., Aguilar M., et al. Exosomes harbor B cell targets in pancreatic adenocarcinoma and exert decoy function against complement-mediated cytotoxicity. *Nat Commun*. 2019;10(1):254. doi: 10.1038/s41467-018-08109-6.
41. Aung T., Chapuy B., Vogel D., Wenzel D., Oppermann M.,

- Lahmann M., Weinlage T., Menck K., Hupfeld T., Koch R., Trümper L., Wulf G.G. Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(37):15336–41. doi: 10.1073/pnas.1102855108.
42. Peinado H., Alečković M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G., Hergueta-Redondo M., et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med*. 2012;18(6):883–891. doi: 10.1038/nm.2753.
43. Costa-Silva B., Aiello N.M., Ocean A.J., Singh S., Zhang H., Thakur B.K., Becker A., Hoshino A., et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol*. 2015;17(6):816–26. doi: 10.1038/ncb3169.
44. Melo S.A., Luecke L.B., Kahlert C., Fernandez A.F., Gammon S.T., Kaye J., LeBleu V.S., Mittendorf E.A., Weitz J., Rahbari N., Reissfelder C., Pilarsky C., Fraga M.F., Piwnicka-Worms D., Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature*. 2015;523(7559):177–82. doi: 10.1038/nature14581.
45. Bradshaw A.D. Diverse biological functions of the SPARC family of proteins. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(3):480–8. doi: 10.1016/j.biocel.2011.12.021.
46. Li J., Chen Y., Guo X., Zhou L., Jia Z., Peng Z., Tang Y., Liu W., Zhu B., Wang L., Ren C. GPC1 exosome and its regulatory miRNAs are specific markers for the detection and target therapy of colorectal cancer. *J Cell Mol Med*. 2017;21(5):838–47. doi: 10.1111/jcmm.12941.
47. Tertel T., Tomić S., Đokić J., Radojević D., Stevanović D., Ilić N., Giebel B., Kosanović M. Serum-derived extracellular vesicles: Novel biomarkers reflecting the disease severity of COVID-19 patients. *J Extracell vesicles*. 2022;11(8):e12257. doi: 10.1002/jev2.12257.
48. Cappellano G., Raineri D., Rolla R., Giordano M., Puricelli C., Vilardo B., Manfredi M., Cantaluppi V., Sainaghi P.P., Castello L., De Vita N., Scotti L., Vaschetto R., Dianzani U., Chiocchetti A. Circulating Platelet-Derived Extracellular Vesicles Are a Hallmark of Sars-Cov-2 Infection. *Cells*. 2021;10(1): 85. doi: 10.3390/cells10010085.
49. Kudryavtsev I., Kalinina O., Bezrukikh V., Melnik O., Golovkin A. The significance of phenotyping and quantification of plasma extracellular vesicles levels using high-sensitivity flow cytometry during covid-19 treatment. *Viruses*. 2021;13(5):767. doi: 10.3390/v13050767.
50. Rosell A., Havervall S., Von Meijenföldt F., Hisada Y., Aguilera K., Grover S.P., Lisman T., Mackman N., Thålin C. Patients with COVID-19 Have Elevated Levels of Circulating Extracellular Vesicle Tissue Factor Activity That Is Associated with Severity and Mortality - Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021; 41(2):878–882. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315547.
51. Raineri D., Venegoni C., Calella M.G., Vaschetto R., Scotti L., Canciani E., Manfredi M., Gavelli F., Castello L., Chiocchetti A., Cappellano G. Worse Disease Prognosis Is Associated to an Increase of Platelet-Derived Extracellular Vesicles in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients. *Dis Markers*. 2022;2022:8074655. doi: 10.1155/2022/8074655.
52. Puhm F., Flamand L., Boilard E. Platelet extracellular vesicles in COVID-19: Potential markers and makers. *J Leukoc Biol*. 2022;111(1):63–74. doi: 10.1002/JLB.3MIR0221-100R.
53. Ogata-Kawata H., Izumiya M., Kurioka D., Honma Y., Yamada Y., Furuta K., Gunji T., Ohta H., Okamoto H., Sonoda H., Watanabe M., Nakagama H., Yokota J., Kohno T., Tsuchiya N. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One*. 2014;9(4):e92921. doi: 10.1371/journal.pone.0092921.
54. Matsumura T., Sugimachi K., Iinuma H., Takahashi Y., Kurashige J., Sawada G., Ueda M., Uchi R., Ueo H., Takano Y., Shinden Y., Eguchi H., Yamamoto H., Doki Y., Mori M., Ochiya T., Mimori K. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jul 9;113(2):275–81. doi: 10.1038/bjc.2015.201.
55. Huang X., Yuan T., Liang M., Du M., Xia S., Dittmar R., Wang D., See W., Costello B.A., Quevedo F., Tan W., Nandy D., Bevan G.H., Longenbach S., Sun Z., Lu Y., Wang T., Thibodeau S.N., Boardman L., Kohli M., Wang L. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(1):33–41. A doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.035.
56. Hannafon B.N., Trigos Y.D., Calloway C.L., Zhao Y.D., Lum D.H., Welm A.L., Zhao Z.J., Blick K.E., Dooley W.C., Ding W.Q. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):90. doi: 10.1186/s13058-016-0753-x.
57. Skog J., Würdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Curry W.T.Jr., Carter B.S., Krichevsky A.M., Breakefield X.O. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*. 2008;10(12):1470–6. doi: 10.1038/ncb1800.
58. Silva J., García V., Zaballos Á., Provencio M., Lombardía L., Almonacid L., García J.M., Domínguez G., Peña C., Díaz R., Herrera M., Varela A., Bonilla F. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival. *Eur Respir J*. 2011;37(3):617–23. doi: 10.1183/09031936.00029610.
59. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(1):13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.
60. Dokhanchi M., Pakravan K., Zareian S., Hussien B.M., Farid M., Razmara E., Mossahebi-Mohammadi M., Cho W.C., Babashah S. Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles transfer miR-223-3p to promote endothelial cell angiogenesis via targeting suppressor of cytokine signaling 3. *Life Sci*. 2021;285:119937. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119937.
61. Yang M., Chen J., Su F., Yu B., Su F., Lin L., Liu Y., Huang J.D., Song E. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2011;10:117. doi: 10.1186/1476-4598-10-117.
62. Li X., Zhang Y., Zhang H., Liu X., Gong T., Li M., Sun L., Ji G., Shi Y., Han Z., Han S., Nie Y., Chen X., Zhao Q., Ding J., Wu K., Daiming F. miRNA-223 promotes gastric cancer invasion and metastasis by targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol Cancer Res*. 2011;9(7):824–33. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0529.
63. Tran Y.K., Bögl O., Gorse K.M., Wieland I., Green M.R., Newsham I.F. A novel member of the NF2/ERM4.1 superfamily with growth suppressing properties in lung cancer. *Cancer Res*. 1999;59(1):35–43.
64. Laios A., O'Toole S., Flavin R., Martin C., Kelly L., Ring M., Finn S.P., Barrett C., Loda M., Gleeson N., D'Arcy T., McGuinness E., Sheils O., Sheppard B., O'Leary J. Potential role of miR-9 and miR-223 in recurrent ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2008;7(7):35. doi: 10.1186/1476-4598-7-35.
65. Foj L., Ferrer F., Serra M., Arévalo A., Gavagnach M., Giménez N., Filella X. Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis. *Prostate*. 2017;77(6):573–83. doi: 10.1002/pros.23295.
66. Strømme O., Heck K.A., Brede G., Lindholm H.T., Otterlei M., Arum C.J. Differentially expressed extracellular vesicle-contained micrornas before and after transurethral resection of bladder tumors. *Curr Issues Mol Biol*. 2021 Jun 4;43(1):286–300. doi: 10.3390/cimb43010024.
67. Li M., Zeringer E., Barta T., Schageman J., Cheng A., Vlassov A.V. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014;369(1652):20130502. doi: 10.1098/rstb.2013.0502.
68. El-Mogy M., Lam B., Haj-Ahmad T.A., McGowan S., Yu D., Nosal L., Rghei N., Roberts P., Haj-Ahmad Y. Diversity and signature of small RNA in different bodily fluids using next generation sequencing. *BMC Genomics*. 2018;19(1):408. doi: 10.1186/s12864-018-4785-8.
69. Leidinger P., Backes C., Meder B., Meese E., Keller A. The human miRNA repertoire of different blood compounds. *BMC Genomics*. 2014;15(1): 474. doi: 10.1186/1471-2164-15-474.
70. Pan Y.Y., Liang H., Liu H., Li D., Chen X.X., Li L., Zhang C.Y., Zen K. Platelet-Secreted MicroRNA-223 Promotes Endothelial Cell Apoptosis Induced by Advanced Glycation End Products via Targeting the Insulin-like Growth Factor 1 Receptor. *J Immunol*. 2014;192(1):437–46. doi: 10.4049/jimmunol.1301790.

71. Emanuelli C., Shearn A.I.U., Laftah A., Fiorentino F., Reeves B.C., Beltrami C., Mumford A., Clayton A., Gurney M., Shantikumar S., Angelini G.D. Coronary artery-bypass-graft surgery increases the plasma concentration of exosomes carrying a cargo of cardiac microRNAs: An example of exosome trafficking out of the human heart with potential for cardiac biomarker discovery. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154274. doi: 10.1371/journal.pone.0154274.
72. Eitel I., Adams V., Dieterich P., Fuernau G., De Waha S., Desch S., Schuler G., Thiele H. Relation of circulating MicroRNA-133a concentrations with myocardial damage and clinical prognosis in ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012;164(5):706–14. doi: 10.1016/j.ahj.2012.08.004.
73. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., Bang C., Bauersachs J., Bethmann K., Kempf T., Wollert K.C., Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011 Nov;51(5):872–5. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.
74. Chan Y.C., Banerjee J., Choi S.Y., Sen C.K. miR-210: The Master Hypoxamir. *Microcirculation*. 2012 Apr;19(3):215–23. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00154.x.
75. Femminò S., Penna C., Margarita S., Comità S., Brizzi M.F., Pagliaro P. Extracellular vesicles and cardiovascular system: Biomarkers and Cardioprotective Effectors. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106790. doi: 10.1016/j.vph.2020.106790.
76. Escate R., Padró T., Suades R., Camino S., Muñiz O., Diaz-Diaz J.L., Sionis A., Mata P., Badimon L. High miR-133a levels in the circulation anticipates presentation of clinical events in familial hypercholesterolaemia patients. *Cardiovasc Res*. 2021 Jan 1;117(1):109–22. doi: 10.1093/cvr/cvaa039
77. Qi Z., Zhao Y., Su Y., Cao B., Yang J.J., Xing Q. Serum Extracellular Vesicle-Derived miR-124-3p as a Diagnostic and Predictive Marker for Early-Stage Acute Ischemic Stroke. *Front Mol Biosci*. 2021;8:685088. doi: 10.3389/fmolb.2021.685088.
78. Eyileten C., Jakubik D., Shahzadi A., Gasecka A., van der Pol E., De Rosa S., Siwik D., Gajewska M., Mirowska-Guzel D., Kurkowska-Jastrzebska I., Czlonkowska A., Postula M. Diagnostic Performance of Circulating miRNAs and Extracellular Vesicles in Acute Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4530. doi: 10.3390/ijms23094530.
79. Yuan Z., Bedi B., Sadikot R.T. Bronchoalveolar lavage exosomes in lipopolysaccharide-induced septic lung injury. *J Vis Exp*. 2018;2018(135):57737. doi: 10.3791/57737.
80. Yang K., Gao B., Wei W., Li Z., Pan L., Zhang J., Zhao Q., Chen W., Xu Z. Changed profile of microRNAs in acute lung injury induced by cardio-pulmonary bypass and its mechanism involved with SIRT1. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(2):1104–15.
81. Pinkerton M., Chinchilli V., Banta E., Craig T., August A., Bascom R., Cantorna M., Harvill E., Ishmael F.T. Differential expression of microRNAs in exhaled breath condensates of patients with asthma, patients with chronic obstructive pulmonary disease, and healthy adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):217–219. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.006.
82. Bastarache J.A., Fremont R.D., Kropski J.A., Bossert F.R., Ware L.B. Procoagulant alveolar microparticles in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297(6):L1035–1041. doi: 10.1152/ajplung.00214.2009.
83. Guervilly C., Lacroix R., Forel J.M., Roch A., Camoin-Jau L., Papazian L., Dignat-George F. High levels of circulating leukocyte microparticles are associated with better outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2011;15(1):R31. doi: 10.1186/cc9978.
84. Shaver C.M., Woods J., Clune J.K., Grove B.S., Wickersham N.E., McNeil J.B., Shemancik G., Ware L.B., Bastarache J.A. Circulating microparticle levels are reduced in patients with ARDS. *Crit Care*. 2017;21(1):120. doi: 10.1186/s13054-017-1700-7.
85. Amabile N., Heiss C., Real W.M., Minas P., McGlothlin D., Rame E.J., Grossman W., De Marco T., Yeghiazarians Y. Circulating endothelial microparticle levels predict hemodynamic severity of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1268–75. doi: 10.1164/rccm.200710-1458OC.
86. Thomashow M.A., Shimbo D., Parikh M.A., Hoffman E.A., Vogel-Claussen J., Hueper K., Fu J., Liu C.Y., Blumke D.A., Ventetuolo CE, Doyle MF, Barr RG. Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: The multi-ethnic study of atherosclerosis chronic obstructive pulmonary disease study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):60–8. doi: 10.1164/rccm.201209-1697OC.
87. Qiu G., Fan J., Zheng G., He J., Lin F., Ge M., Huang L., Wang J., Xia J., Huang R., Shu Q., Xu J. Diagnostic Potential of Plasma Extracellular Vesicle miR-483-3p and Let-7d-3p for Sepsis. *Front Mol Biosci*. 2022;9:814240. doi: 10.3389/fmolb.2022.814240.
88. Brook A.C., Jenkins R.H., Clayton A., Kift-Morgan A., Raby A.C., Shephard A.P., Mariotti B., Cuff S.M., Bazzoni F., Bowen T., Fraser D.J., Eberl M. Neutrophil-derived miR-223 as local biomarker of bacterial peritonitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10136. doi: 10.1038/s41598-019-46585-y.
89. Hermann S., Brandes F., Kirchner B., Buschmann D., Borrmann M., Klein M., Kotschote S., Bonin M., Reithmair M., Kaufmann I., Schelling G., Pfaffl M.W. Diagnostic potential of circulating cell-free microRNAs for community-acquired pneumonia and pneumonia-related sepsis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(20):12054–64. doi: 10.1111/jcmm.15837.
90. Nik Mohamed Kamal N.N.S., Awang R.A.R., Mohamad S., Shahidan W.N.S. Plasma- and Saliva Exosome Profile Reveals a Distinct MicroRNA Signature in Chronic Periodontitis. *Front Physiol*. 2020;11:587381. doi: 10.3389/fphys.2020.587381.
91. Salomon C., Guanzon D., Scholz-Romero K., Longo S., Correa P., Illanes S.E., Rice G.E. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: Potential role of exosomal microRNAs across gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3182–94. doi: 10.1210/je.2017-00672.

REFERENCES

1. Kalra H., Drummen G.P.C., Mathivanan S. Focus on extracellular vesicles: Introducing the next small big thing. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2): 170. doi: 10.3390/ijms17020170
2. Shah R., Patel T., Freedman J.E. Circulating extracellular vesicles in human disease. *N Engl J Med*. 2018;379(10):958–66. doi: 10.1056/NEJMr1704286.
3. Velikonitvsev F.S., Golovkin A.S. Extracellular vesicle therapy: Effectiveness, mechanisms and application potentials. *Russ J Cardiol*. 2020;25(10):221–31. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4081 (In Russian)
4. Liu Y., Wang S., Xia H., Tan X., Song S., Zhang S., Meng D., Chen Q., Jin Y. The potential applications of microparticles in the diagnosis, treatment, and prognosis of lung cancer. *J Transl Med*. 2022;20(1):404. doi: 10.1186/s12967-022-03599-x
5. Wang Y., Zhang M. Urinary Exosomes: A Promising Biomarker for Disease Diagnosis. *Lab Med*. 2023. 7;54(2):115–125. doi: 10.1093/labmed/lmac087
6. Witwer K.W., Théry C. Extracellular vesicles or exosomes? On primacy, precision, and popularity influencing a choice of nomenclature. *J Extracell vesicles*. 2019;8(1):1648167. doi: 10.1080/20013078.2019.1648167.
7. Verdi V., Bécot A., van Niel G., Verweij F.J. In vivo imaging of EVs in zebrafish: New perspectives from “the waterside.” *FASEB BioAdvances*. 2021;3(11):918–29. doi: 10.1096/fba.2021-00081.
8. Melentijevic I., Toth M.L., Arnold M.L., Guasp R.J., Harinath G., Nguyen K.C., Taub D., Parker J.A., Neri C., Gabel C.V., Hall D.H., Driscoll M. C. elegans neurons jettison protein aggregates and mitochondria under neurotoxic stress. *Nature*. 2017;542(7641):367–71. doi: 10.1038/nature21362.
9. Pedrioli G., Paganetti P. Hijacking Endocytosis and Autophagy in Extracellular Vesicle Communication: Where the Inside Meets the Outside. *Front Cell Dev Biol*. 2021;8(8):595515. doi: 10.3389/fcell.2020.595515.
10. Sugiura A., McLelland G., Fon E.A., McBride H.M. A new pathway for mitochondrial quality control: mitochondrial-derived vesicles. *EMBO J*. 2014;33(19):2142–56.
11. Ma L., Li Y., Peng J., Wu D., Zhao X., Cui Y., Chen L.,

- Yan X., Du Y., Yu L. Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration. *Cell Res.* 2015;25(1):24–38. doi: 10.1038/cr.2014.135.
12. Kondratov K., Nikitin Y., Fedorov A., Kostareva A., Mikhailovskii V., Isakov D., Ivanov A., Golovkin A. Heterogeneity of the nucleic acid repertoire of plasma extracellular vesicles demonstrated using high-sensitivity fluorescence-activated sorting. *J Extracell Vesicles.* 2020;9(1):1743139. doi: 10.1080/20013078.2020.1743139.
13. Théry C., Witwer K.W., Aikawa E., Alcaraz M.J., Anderson J.D., Andriantsitohaina R., Antoniou A., Arab T., et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018;7(1):1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.
14. Johnsen K.B., Gudbergsson J.M., Andresen T.L., Simonsen J.B. What is the blood concentration of extracellular vesicles? Implications for the use of extracellular vesicles as blood-borne biomarkers of cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019;1871(1):109–116. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.11.006.
15. Coumans F.A.W., Brisson A.R., Buzas E.I., Dignat-George F., Drees E.E.E., El-Andaloussi S., Emanuelli C., Gasecka A., et al. Methodological guidelines to study extracellular vesicles. *Circ Res.* 2017;120(10):1632–48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309417.
16. Gardiner C., Di Vizio D., Sahoo S., Théry C., Witwer K.W., Wauben M., Hill A.F. Techniques used for the isolation and characterization of extracellular vesicles: Results of a worldwide survey. *J Extracell Vesicles.* 2016;5(1):32945. doi: 10.3402/jev.v5.32945.
17. Zhou B., Xu K., Zheng X., Chen T., Wang J., Song Y., Shao Y., Zheng S. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):144. doi: 10.1038/s41392-020-00258-9.
18. Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Fedotov P.A., Kalinina O.V. New aspects of the influence of immunity and microbiome on heart transplant rejection. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(8):4806. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4806 (In Russian).
19. Urabe F., Kosaka N., Ito K., Kimura T., Egawa S., Ochiya T. Extracellular vesicles as biomarkers and therapeutic targets for cancer. *Am J Physiol - Cell Physiol.* 2020;318(1):C29–39.
20. Ghafarian F., Pashirzad M., Khazaei M., Rezayi M., Hassanian S.M., Ferns G.A., Avan A. The clinical impact of exosomes in cardiovascular disorders: From basic science to clinical application. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):12226–36. doi: 10.1002/jcp.27964.
21. Salomon C., Scholz K., Kobayashi M., Duncombe G., Perez-Sepulveda A., Illanes S.E., Longo S., Fortunato S., Mitchell M., Rice G.E. Hypoxia Regulates the Response of Trophoblast-Derived Exosomes To Hyperglycemia and Displays a Difference Placental Exosome Profile in Plasma From Patients With Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci.* 2015;22 (Suppl 1): A 257–A 258.
22. Liu Q., Rojas-Canales D.M., Divito S.J., Shufesky W.J., Stolz D.B., Erdos G., Sullivan M.L., Gibson G.A., Watkins S.C., Larregina A.T., Morelli A.E. Donor dendritic cell-derived exosomes promote allograft-targeting immune response. *J Clin Invest.* 2016;126(8):2805–20. doi: 10.1172/JCI84577.
23. Burlingham W.J. “Cross-Dressing” Becomes Fashionable Among Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(1):5–6. doi: 10.1111/ajt.14032.
24. Morelli A.E., Bracamonte-Baran W., Burlingham W.J. Donor-derived exosomes: The trick behind the semidirect pathway of allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(1):46–54. doi: 10.1097/MOT.0000000000000372.
25. Gonzalez-Nolasco B., Wang M., Pruneviciu A., Benichou G. Emerging role of exosomes in allorecognition and allograft rejection. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(1):22–7. doi: 10.1097/MOT.0000000000000489.
26. Benichou G., Wang M., Ahrens K., Madsen J.C. Extracellular vesicles in allograft rejection and tolerance. *Cell Immunol.* 2020;349(5):104063. doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104063.
27. Marino J., Babiker-Mohamed M.H., Crosby-Bertorini P., Paster J.T., LeGuern C., Germana S., Abdi R., Uehara M., Kim J.I., Markmann J.F., Tocco G., Benichou G. Donor exosomes rather than passenger leukocytes initiate alloreactive T cell responses after transplantation. *Sci Immunol.* 2016;1(1):aaf8759. doi: 10.1126/sciimmunol.aaf8759.
28. Vallabhajosyula P., Korutla L., Habetheruer A., Yu M., Rostami S., Yuan C.X., Reddy S., Liu C., Korutla V., Koeberlein B., Trofe-Clark J., Rickels M.R., Naji A. Tissue-specific exosome biomarkers for noninvasively monitoring immunologic rejection of transplanted tissue. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1375–91. doi: 10.1172/JCI87993.
29. Logozzi M., De Milito A., Lugini L., Borghi M., Calabrò L., Spada M., Perdicchio M., Marino M.L., Federici C., Iessi E., Brambilla D., Venturi G., Lozupone F., Santinami M., Huber V., Maio M., Rivoltini L., Fais S. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients. *PLoS One.* 2009;4(4):e5219. doi: 10.1371/journal.pone.0005219.
30. Jørgensen M.M., Bæk R., Varming K. Potentials and capabilities of the extracellular vesicle (EV) array. *J Extracell Vesicles.* 2015;4:26048. doi: 10.3402/jev.v4.26048.
31. Dragovic R.A., Collett G.P., Hole P., Ferguson D.J.P., Redman C.W., Sargent I.L., Tannetta D.S. Isolation of syncytiotrophoblast microvesicles and exosomes and their characterisation by multicolour flow cytometry and fluorescence Nanoparticle Tracking Analysis. *Methods.* 2015;87:64–74. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.03.028.
32. Pillay P, Maharaj N, Moodley J, Mackraj I. Placental exosomes and pre-eclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies. *Placenta.* 2016;46:18–25. doi: 10.1016/j.placenta.2016.08.078.
33. Sun Y., Huo C., Qiao Z., Shang Z., Uzzaman A., Liu S., Liu S., Jiang X., Fan L.Y., Ji L., Guan X., Cao C.X., Xiao H. Comparative Proteomic Analysis of Exosomes and Microvesicles in Human Saliva for Lung Cancer. *J Proteome Res.* 2018;17(3):1101–7. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00770.
34. Shao H., Chung J., Balaj L., Charest A., Bigner D.D., Carter B.S., Hochberg F.H., Breakefield X.O., Weissleder R., Lee H. Protein typing of circulating microvesicles allows real-time monitoring of glioblastoma therapy. *Nat Med.* 2012;18(12):1835–40. doi: 10.1038/nm.2994.
35. Im H., Shao H., Park Y. Il., Peterson V.M., Castro C.M., Weissleder R., Lee H. Label-free detection and molecular profiling of exosomes with a nano-plasmonic sensor. *Nat Biotechnol.* 2014;32(5):490–5. doi: 10.1038/nbt.2886.
36. Yoshioka Y., Kosaka N., Konishi Y., Ohta H., Okamoto H., Sonoda H., Kosaka N., Konishi Y., et al. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun.* 2014;5(1):3591. doi: 10.1038/ncomms4591.
37. Möller A., Lobb R.J. The evolving translational potential of small extracellular vesicles in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(12):697–709. doi: 10.1038/s41568-020-00299-w.
38. Chen G., Huang A.C., Zhang W., Zhang G., Wu M., Xu W., Yu Z., Yang J., et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2018;560(7718):382–6. doi: 10.1038/s41586-018-0392-8.
39. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Hoffmann T.K., Gooding W.E., Whiteside T.L. Clinical significance of PD-L1+ exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):896–905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
40. Capello M., Vykoukal J.V., Katayama H., Bantis L.E., Wang H., Kundnani D.L., Aguilar-Bonavides C., Aguilar M., et al. Exosomes harbor B cell targets in pancreatic adenocarcinoma and exert decoy function against complement-mediated cytotoxicity. *Nat Commun.* 2019;10(1):254. doi: 10.1038/s41467-018-08109-6.
41. Aung T., Chapuy B., Vogel D., Wenzel D., Oppermann M., Lahmann M., Weinlage T., Menck K., Hupfeld T., Koch R., Trümper L., Wulf G.G. Exosomal evasion of humoral immunotherapy in aggressive B-cell lymphoma modulated by ATP-binding cassette transporter A3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(37):15336–41. doi: 10.1073/pnas.1102855108.
42. Peinado H., Alečković M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G., Hergueta-Redondo M., et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med.* 2012;18(6):883–891. doi: 10.1038/nm.2753.
43. Costa-Silva B., Aiello N.M., Ocean A.J., Singh S., Zhang H., Thakur B.K., Becker A., Hoshino A., et al. Pancreatic cancer

exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol.* 2015;17(6):816–26. doi: 10.1038/ncb3169.

44. Melo S.A., Luecke L.B., Kahlert C., Fernandez A.F., Gammon S.T., Kaye J., LeBleu V.S., Mittendorf E.A., Weitz J., Rahbari N., Reissfelder C., Pilarsky C., Fraga M.F., Piwnicka-Worms D., Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature.* 2015;523(7559):177–82. doi: 10.1038/nature14581.

45. Bradshaw A.D. Diverse biological functions of the SPARC family of proteins. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(3):480–8. doi: 10.1016/j.biocel.2011.12.021.

46. Li J., Chen Y., Guo X., Zhou L., Jia Z., Peng Z., Tang Y., Liu W., Zhu B., Wang L., Ren C. GPC1 exosome and its regulatory miRNAs are specific markers for the detection and target therapy of colorectal cancer. *J Cell Mol Med.* 2017;21(5):838–47. doi: 10.1111/jcmm.12941.

47. Tertel T., Tomić S., Đokić J., Radojević D., Stevanović D., Ilić N., Giebel B., Kosanović M. Serum-derived extracellular vesicles: Novel biomarkers reflecting the disease severity of COVID-19 patients. *J Extracell vesicles.* 2022;11(8):e12257. doi: 10.1002/jev2.12257.

48. Cappellano G., Raineri D., Rolla R., Giordano M., Puricelli C., Vilardo B., Manfredi M., Cantaluppi V., Sainaghi P.P., Castello L., De Vita N., Scotti L., Vaschetto R., Dianzani U., Chiocchetti A. Circulating Platelet-Derived Extracellular Vesicles Are a Hallmark of Sars-Cov-2 Infection. *Cells.* 2021;10(1): 85. doi: 10.3390/cells10010085.

49. Kudryavtsev I., Kalinina O., Bezrukikh V., Melnik O., Golovkin A. The significance of phenotyping and quantification of plasma extracellular vesicles levels using high-sensitivity flow cytometry during covid-19 treatment. *Viruses.* 2021;13(5):767. doi: 10.3390/v13050767.

50. Rosell A., Havervall S., Von Meijenfildt F., Hisada Y., Aguilera K., Grover S.P., Lisman T., Mackman N., Thålin C. Patients with COVID-19 Have Elevated Levels of Circulating Extracellular Vesicle Tissue Factor Activity That Is Associated with Severity and Mortality - Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41(2):878–882. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315547.

51. Raineri D., Venegoni C., Cella M.G., Vaschetto R., Scotti L., Canciani E., Manfredi M., Gavelli F., Castello L., Chiocchetti A., Cappellano G. Worse Disease Prognosis Is Associated to an Increase of Platelet-Derived Extracellular Vesicles in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients. *Dis Markers.* 2022;2022:8074655. doi: 10.1155/2022/8074655.

52. Puhm F., Flamand L., Boilard E. Platelet extracellular vesicles in COVID-19: Potential markers and makers. *J Leukoc Biol.* 2022;111(1):63–74. doi: 10.1002/JLB.3MIR0221-100R.

53. Ogata-Kawata H., Izumiya M., Kurioka D., Honma Y., Yamada Y., Furuta K., Gunji T., Ohta H., Okamoto H., Sonoda H., Watanabe M., Nakagama H., Yokota J., Kohno T., Tsuchiya N. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. *PLoS One.* 2014;9(4):e92921. doi: 10.1371/journal.pone.0092921.

54. Matsumura T., Sugimachi K., Iinuma H., Takahashi Y., Kurashige J., Sawada G., Ueda M., Uchi R., Ueo H., Takano Y., Shinden Y., Eguchi H., Yamamoto H., Doki Y., Mori M., Ochiya T., Mimori K. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015 Jul 9;113(2):275–81. doi: 10.1038/bjc.2015.201.

55. Huang X., Yuan T., Liang M., Du M., Xia S., Dittmar R., Wang D., See W., Costello B.A., Quevedo F., Tan W., Nandy D., Bevan G.H., Longenbach S., Sun Z., Lu Y., Wang T., Thibodeau S.N., Boardman L., Kohli M., Wang L. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(1):33–41. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.035.

56. Hannafon B.N., Trigos Y.D., Calloway C.L., Zhao Y.D., Lum D.H., Welm A.L., Zhao Z.J., Blick K.E., Dooley W.C., Ding W.Q. Plasma exosome microRNAs are indicative of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):90. doi: 10.1186/s13058-016-0753-x.

57. Skog J., Würdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Curry W.T.Jr., Carter B.S., Krichevsky A.M., Breakefield X.O. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol.* 2008;10(12):1470–6. doi: 10.1038/ncb1800.

58. Silva J., García V., Zaballos Á., Provencio M., Lombardía L., Almonacid L., García J.M., Domínguez G., Peña C., Diaz R., Herrera M., Varela A., Bonilla F. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival. *Eur Respir J.* 2011;37(3):617–23. doi: 10.1183/09031936.00029610.

59. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(1):13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.

60. Dokhanchi M., Pakravan K., Zareian S., Hussien B.M., Farid M., Razmara E., Mossahebi-Mohammadi M., Cho W.C., Babashah S. Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles transfer miR-221-3p to promote endothelial cell angiogenesis via targeting suppressor of cytokine signaling 3. *Life Sci.* 2021;285:119937. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119937.

61. Yang M., Chen J., Su F., Yu B., Su F., Lin L., Liu Y., Huang J.D., Song E. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer.* 2011;10:117. doi: 10.1186/1476-4598-10-117.

62. Li X., Zhang Y., Zhang H., Liu X., Gong T., Li M., Sun L., Ji G., Shi Y., Han Z., Han S., Nie Y., Chen X., Zhao Q., Ding J., Wu K., Daiming F. miRNA-223 promotes gastric cancer invasion and metastasis by targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol Cancer Res.* 2011;9(7):824–33. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0529.

63. Tran Y.K., Bögl O., Gorse K.M., Wieland I., Green M.R., Newsham I.F. A novel member of the NF2/ERM/4.1 superfamily with growth suppressing properties in lung cancer. *Cancer Res.* 1999;59(1):35–43.

64. Laios A., O'Toole S., Flavin R., Martin C., Kelly L., Ring M., Finn S.P., Barrett C., Loda M., Gleeson N., D'Arcy T., McGuinness E., Sheils O., Sheppard B., O'Leary J. Potential role of miR-9 and miR-223 in recurrent ovarian cancer. *Mol Cancer.* 2008;7(7):35. doi: 10.1186/1476-4598-7-35.

65. Foj L., Ferrer F., Serra M., Arévalo A., Gavagnach M., Giménez N., Filella X. Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis. *Prostate.* 2017;77(6):573–83. doi: 10.1002/pros.23295.

66. Strømme O., Heck K.A., Brede G., Lindholm H.T., Otterlei M., Arum C.J. Differentially expressed extracellular vesicle-contained micrornas before and after transurethral resection of bladder tumors. *Curr Issues Mol Biol.* 2021 Jun 4;43(1):286–300. doi: 10.3390/cimb43010024.

67. Li M., Zeringer E., Barta T., Schageman J., Cheng A., Vlassov A.V. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2014;369(1652):20130502. doi: 10.1098/rstb.2013.0502.

68. El-Mogy M., Lam B., Haj-Ahmad T.A., McGowan S., Yu D., Nosal L., Rghei N., Roberts P., Haj-Ahmad Y. Diversity and signature of small RNA in different bodily fluids using next generation sequencing. *BMC Genomics.* 2018;19(1):408. doi: 10.1186/s12864-018-4785-8.

69. Leidinger P., Backes C., Meder B., Meese E., Keller A. The human miRNA repertoire of different blood compounds. *BMC Genomics.* 2014;15(1): 474. doi: 10.1186/1471-2164-15-474.

70. Pan Y.Y., Liang H., Liu H., Li D., Chen X.X., Li L., Zhang C.Y., Zen K. Platelet-Secreted MicroRNA-223 Promotes Endothelial Cell Apoptosis Induced by Advanced Glycation End Products via Targeting the Insulin-like Growth Factor 1 Receptor. *J Immunol.* 2014;192(1):437–46. doi: 10.4049/jimmunol.1301790.

71. Emanuelli C., Shearn A.I.U., Laftah A., Fiorentino F., Reeves B.C., Beltrami C., Mumford A., Clayton A., Gurney M., Shantikumar S., Angelini G.D. Coronary artery-bypass-graft surgery increases the plasma concentration of exosomes carrying a cargo of cardiac microRNAs: An example of exosome trafficking out of the human heart with potential for cardiac biomarker discovery. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154274. doi: 10.1371/journal.pone.0154274.

72. Eitel I., Adams V., Dieterich P., Fuernau G., De Waha S., Desch S., Schuler G., Thiele H. Relation of circulating MicroRNA-133a concentrations with myocardial damage and clinical prognosis in ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012;164(5):706–14. doi: 10.1016/j.ahj.2012.08.004.

73. Widera C., Gupta S.K., Lorenzen J.M., Bang C., Bauersachs J., Bethmann K., Kempf T., Wollert K.C., Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2011 Nov;51(5):872–5. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.
74. Chan Y.C., Banerjee J., Choi S.Y., Sen C.K. miR-210: The Master Hypoxamir. *Microcirculation.* 2012 Apr;19(3):215–23. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00154.x.
75. Femminò S., Penna C., Margarita S., Comità S., Brizzi M.F., Pagliaro P. Extracellular vesicles and cardiovascular system: Biomarkers and Cardioprotective Effectors. *Vascul Pharmacol.* 2020;135:106790. doi: 10.1016/j.vph.2020.106790.
76. Escate R., Padró T., Suades R., Camino S., Muñoz O., Diaz-Diaz J.L., Sionis A., Mata P., Badimon L. High miR-133a levels in the circulation anticipates presentation of clinical events in familial hypercholesterolaemia patients. *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 1;117(1):109–22. doi: 10.1093/cvr/cvaa039
77. Qi Z., Zhao Y., Su Y., Cao B., Yang J.J., Xing Q. Serum Extracellular Vesicle-Derived miR-124-3p as a Diagnostic and Predictive Marker for Early-Stage Acute Ischemic Stroke. *Front Mol Biosci.* 2021;8:685088. doi: 10.3389/fmolb.2021.685088.
78. Eyileten C., Jakubik D., Shahzadi A., Gasecka A., van der Pol E., De Rosa S., Siwik D., Gajewska M., Mirowska-Guzel D., Kurkowska-Jastrzebska I., Czlonkowska A., Postula M. Diagnostic Performance of Circulating miRNAs and Extracellular Vesicles in Acute Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4530. doi: 10.3390/ijms23094530.
79. Yuan Z., Bedi B., Sadikot R.T. Bronchoalveolar lavage exosomes in lipopolysaccharide-induced septic lung injury. *J Vis Exp.* 2018;2018(135):57737. doi: 10.3791/57737.
80. Yang K., Gao B., Wei W., Li Z., Pan L., Zhang J., Zhao Q., Chen W., Xu Z. Changed profile of microRNAs in acute lung injury induced by cardio-pulmonary bypass and its mechanism involved with SIRT1. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(2):1104–15.
81. Pinkerton M., Chinchilli V., Banta E., Craig T., August A., Bascom R., Cantorna M., Harvill E., Ishmael F.T. Differential expression of microRNAs in exhaled breath condensates of patients with asthma, patients with chronic obstructive pulmonary disease, and healthy adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):217–219. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.006.
82. Bastarache J.A., Fremont R.D., Kropski J.A., Bossert F.R., Ware L.B. Procoagulant alveolar microparticles in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(6):L1035–1041. doi: 10.1152/ajplung.00214.2009.
83. Guervilly C., Lacroix R., Forel J.M., Roch A., Camoin-Jau L., Papazian L., Dignat-George F. High levels of circulating leukocyte microparticles are associated with better outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011;15(1):R31. doi: 10.1186/cc9978.
84. Shaver C.M., Woods J., Clune J.K., Grove B.S., Wickersham N.E., McNeil J.B., Shemancik G., Ware L.B., Bastarache J.A. Circulating microparticle levels are reduced in patients with ARDS. *Crit Care.* 2017;21(1):120. doi: 10.1186/s13054-017-1700-7.
85. Amabile N., Heiss C., Real W.M., Minasi P., McGlothlin D., Rame E.J., Grossman W., De Marco T., Yeghiazarians Y. Circulating endothelial microparticle levels predict hemodynamic severity of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1268–75. doi: 10.1164/rccm.200710-1458OC.
86. Thomashow M.A., Shimbo D., Parikh M.A., Hoffman E.A., Vogel-Claussen J., Hueper K., Fu J., Liu C.Y., Bluemke D.A., Ventetuolo CE, Doyle MF, Barr RG. Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: The multi-ethnic study of atherosclerosis chronic obstructive pulmonary disease study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(1):60–8. doi: 10.1164/rccm.201209-1697OC.
87. Qiu G., Fan J., Zheng G., He J., Lin F., Ge M., Huang L., Wang J., Xia J., Huang R., Shu Q., Xu J. Diagnostic Potential of Plasma Extracellular Vesicle miR-483-3p and Let-7d-3p for Sepsis. *Front Mol Biosci.* 2022;9:814240. doi: 10.3389/fmolb.2022.814240.
88. Brook A.C., Jenkins R.H., Clayton A., Kift-Morgan A., Raby A.C., Shephard A.P., Mariotti B., Cuff S.M., Bazzoni F., Bowen T., Fraser D.J., Eberl M. Neutrophil-derived miR-223 as local biomarker of bacterial peritonitis. *Sci Rep.* 2019;9(1):10136. doi: 10.1038/s41598-019-46585-y.
89. Hermann S., Brandes F., Kirchner B., Buschmann D., Borrmann M., Klein M., Kotschote S., Bonin M., Reithmair M., Kaufmann I., Schelling G., Pfaffl M.W. Diagnostic potential of circulating cell-free microRNAs for community-acquired pneumonia and pneumonia-related sepsis. *J Cell Mol Med.* 2020;24(20):12054–64. doi: 10.1111/jcmm.15837.
90. Nik Mohamed Kamal N.N.S., Awang R.A.R., Mohamad S., Shahidan W.N.S. Plasma- and Saliva Exosome Profile Reveals a Distinct MicroRNA Signature in Chronic Periodontitis. *Front Physiol.* 2020;11:587381. doi: 10.3389/fphys.2020.587381.
91. Salomon C., Guanzon D., Scholz-Romero K., Longo S., Correa P., Illanes S.E., Rice G.E. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: Potential role of exosomal microRNAs across gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3182–94. doi: 10.1210/je.2017-00672.

Для цитирования: Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян А.А. Диагностическая значимость определения отдельных субпопуляций внеклеточных везикул в клинической практике. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(3): 202-216. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-202-216

To cite: Kudryavtsev I.V., Golovkin A.S., Totolyan A.A. Diagnostic potential of determining individual extracellular vesicles subsets in clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(3): 202-216. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3-202-216