

<https://doi.org/10.25208/vdv11876>

Роль экзосом в диагностике и лечении иммуноопосредованных дерматозов, лечении кожных ран и алопеции

© Палкина Н.В., Зенаишвили Р.Д., Рукша Т.Г.*

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Экзосомы представляют собой микровезикулы, выделяемые практически всеми клетками организма и обладающие специфичностью, способностью передавать свое содержимое, включая разнообразные регуляторные молекулы, в другие клетки. Анализ экзосом — перспективное направление биомедицинских исследований, включающее выявление содержимого экзосом в целях диагностики, их использование в качестве средств доставки терапевтических агентов. Предполагается, что молекулы, составляющие содержимое экзосом, могут быть применены в качестве дифференциальных критериев при различных заболеваниях. В данном обзоре представлена актуальная информация о происхождении и составе экзосом, описывается их диагностический потенциал. Приведены новые сведения о возможностях использования экзосом в терапии хронических иммуноопосредованных дерматозов, патологии волос и при заживлении кожных ран.

Ключевые слова: экзосомы; псориаз; атопический дерматит; заживление ран; алопеция; таргетная терапия

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и планируется к опубликованию за счет личных средств авторского коллектива.

Для цитирования: Палкина Н.В., Зенаишвили Р.Д., Рукша Т.Г. Роль экзосом в диагностике и лечении иммуноопосредованных дерматозов, лечении кожных ран и алопеции. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):XX-XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11876>



<https://doi.org/10.25208/vdv11876>

The role of exosomes in the diagnostics and treatment of immune mediated skin disorders, wounds and alopecia

© Nadezhda V. Palkina, Revaz D. Zenaishvili, Tatiana G. Ruksha*

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Exosomes are microvesicles secreted by body cells that have the specificity and ability to transfer their cargo, including various regulatory molecules, to other cells. Exosomes cargo analysis considered to be a promising approach for diagnostics and therapeutic agents delivery into cells. Molecules derived from exosome cargo supposed to be plausible diagnostics criteria. This review provides up-to-date information on the exosomes origin and composition followed by a description of their diagnostic potential. New data summarized on the possibilities of exosomes application for the treatment of chronic immune-mediated cutaneous disorders, alopecia and cutaneous wound healing.

Keywords: exosomes; psoriasis; atopic dermatitis; wound healing; alopecia; targeted therapy

Conflict of interest: authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Funding source: the manuscript has been prepared and is planned for publication at the expense of the personal funds of the author's team.

For citation: Palkina NV, Zenaishvili RD, Ruksha TG. The role of exosomes in the diagnostics and treatment of immune mediated skin disorders, wounds and alopecia. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(2):XX-XX. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv11876>



Введение

Одним из актуальных направлений в области биомедицины является исследование возможности применения экзосом в диагностическом и дифференциально-диагностическом аспектах, а также в качестве средств доставки терапевтических агентов. В дерматологии использование экзосом может быть актуальным как при совершенствовании местных способов терапии, так и в диагностике хронических дерматозов [1–5].

Максимально широко роль микровезикул изучена в экспериментальной онкологии. Имеющаяся информация позволяет рассматривать возможную значимость экзосом и их потенциальное применение и в других направлениях клинической медицины. Вместе с тем, согласно информационному ресурсу NCBI, PubMed Central [6], к началу 2024 г. было опубликовано всего лишь 1073 исследования, где упоминалась роль экзосом в патогенезе, диагностике и лечении кожных болезней. Отдельные исследования сфокусированы преимущественно на раневом процессе (196 публикаций), рубцовой патологии кожи (53), псориазе (33), atopическом дерматите (31), а также алопеции (12), что отражено в представленном обзоре литературы.

Экзосомы представляют собой наноразмерные везикулы диаметром 40–160 нм, которые секретируются разнообразными живыми клетками. Эти субклеточные структуры могут быть обнаружены в различных типах биологических жидкостей, например в сыворотке крови, слюне, моче и др. [7]. Впервые экзосомы были выделены из нескольких разновидностей нормальных и опухолевых клеточных культур и описаны как синтезируемые клетками липидосодержащие частицы субмикронного размера в 1981 г. [8]. Однако первоначально они рассматривались исследователями только в качестве побочных продуктов жизнедеятельности

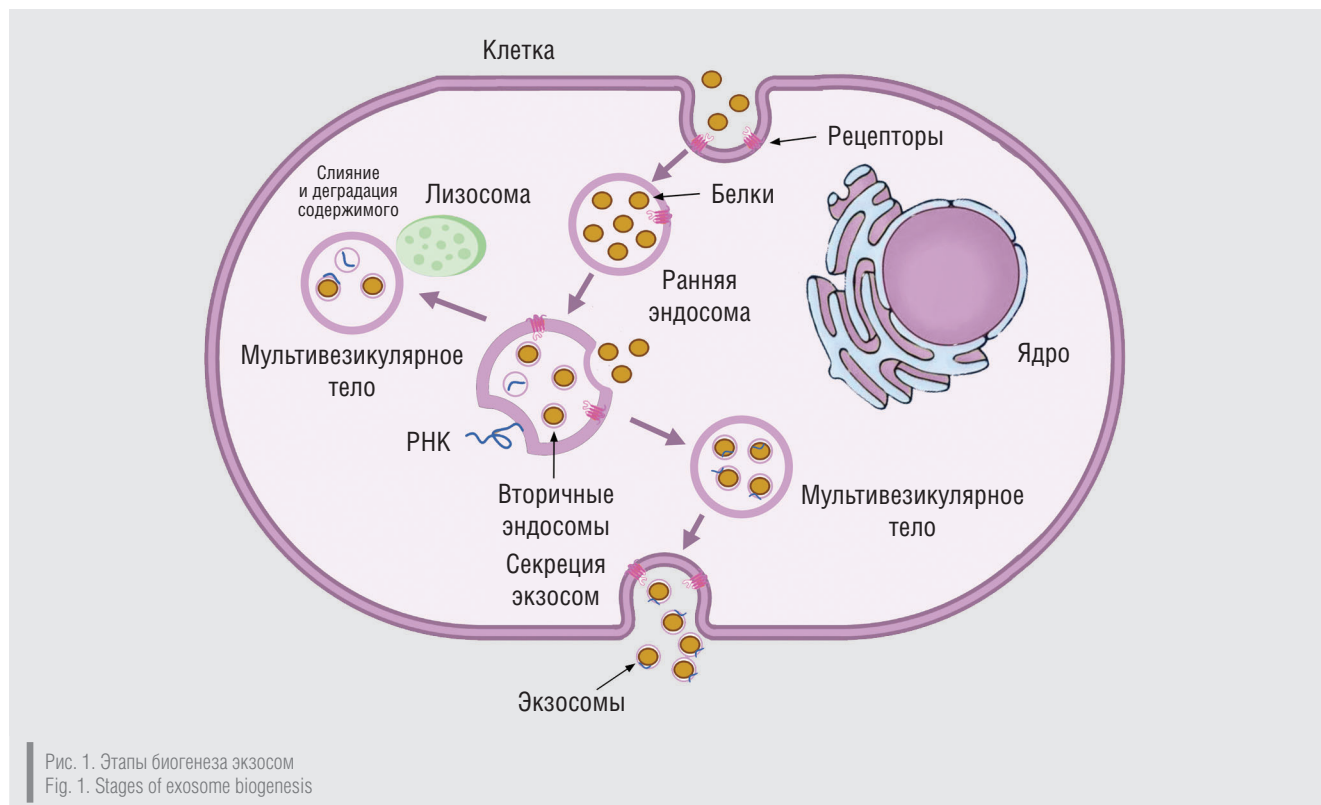
клеток. Позднее многочисленные исследования доказали, что экзосомы могут активно секретироваться большинством, если не всеми организмами, включая бактерии [9], и почти всеми типами клеток, например эритроцитами [10], тромбоцитами [11], иммунными клетками [12], фибробластами [13], эндотелиальными и эпителиальными [14], а также опухолевыми [15] клетками и обладают удивительными регуляторными возможностями.

Процесс формирования экзосом — это результат последовательных событий, происходящих в клетке, — этапов инициации, эндоцитоза, формирования мультивезикулярного тела и секреции [16] (рис. 1).

На первом этапе происходит впячивание участков клеточной мембраны внутрь с формированием шаровидных полостей, которые называются первичными, или ранними, эндосомами. Ранние эндосомы обладают способностью сливаться друг с другом внутри клетки.

В последующем мембрана каждой первичной эндосомы точно так же формирует впячивания, в итоге образуя внутри себя большое количество пузырьков, наполненных содержимым цитоплазмы клетки. Такие вновь образованные пузырьки именуются уже вторичными, или поздними, эндосомами.

Далее первичная эндосома, созревая и окисляясь, превращается в мультивезикулярное тело [17], события в отношении которого могут далее развиваться по двум основным путям. Мультивезикулярное тело может соединиться в первом случае с клеточными лизосомами и подвергнуться деградации, а во втором — с клеточной мембраной с последующим высвобождением своего содержимого — экзосом во внеклеточное пространство путем экзоцитоза. Реализация того или иного пути в отношении мультивезикулярного тела будет зависеть от состава его мембраны. При наличии в ней



белков с признаками убиквитин-опосредуемой деградации мультивезикулярное тело соединится с лизосомой, а при содержании керамидов — с клеточной мембраной [18, 19].

Стоит отметить, что не только размер, но и содержимое и функции экзосом значительно различаются у разных типов клеток. Каждая экзосома имеет мембрану, состав которой практически не отличается от мембраны материнской клетки. Однако входящие в нее липиды более сбалансированы по содержанию сфинголипидов и холестерина, что способствует большей стабильности. Содержимое экзосом довольно разнообразно, но в целом не отличается от состава цитоплазмы материнской клетки, оно формируется еще на уровне образования эндосомы и включает в себя практически все классы биомолекул [20].

Наполнение экзосом в своем разнообразии представлено генетическим материалом (молекулами ДНК, мРНК, микро-РНК, пре-микро-РНК и другими некодирующими РНК) [21, 22], а также множеством специфических маркерных белков, включая белки мембранного транспорта и химерные белки (ГТФазы, аннексины, флотиллины), тетраспанныны (CD9, CD63 и CD81, CD82) [23], белки теплового шока (hsp60, hsp70 и hsp90), белки, участвующие в биогенезе мультивезикулярных телец (Alix и TSG101), а также липидные рафты [24]. Продуцируемые клетками экзосомы могут поглощаться не только соседними клетками, но и удаленными, в том числе иммунными. Экзосомы могут секретироваться в плазму и другие биологические жидкости, что обеспечивает одну из разновидностей межклеточной коммуникации, благодаря которой экзосомы регулируют клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, миграция и гибель клеток в различных органах и системах организма.

В коже опосредованная экзосомами передача информации и межклеточная коммуникация необходимы для поддержания практически всех процессов жизнедеятельности органа. Например, экзосомы, секретируемые меланоцитами, могут регулировать пигментацию кожи, а экзосомы, вырабатываемые другими типами клеток кожи, — влиять на синтез меланина в меланоцитах [25].

Присутствуя во всех без исключения биологических жидкостях организма и являясь переносчиками регуляторных молекул между различными клетками, а также благодаря малому размеру, специфичности происхождения и стабильности, обусловленной в том числе способностью избегания фагоцитоза и деградации макрофагами, экзосомы демонстрируют широкие возможности для использования в неинвазивной клинической лабораторной диагностике в качестве биомаркеров патологических процессов. С учетом способности накапливать и переносить биологически активные вещества данные субклеточные структуры могут применяться и в терапевтических целях, в том числе как средства доставки [26].

В течение последних лет экзосомы привлекают к себе особый интерес в качестве потенциальных маркеров различных характеристик опухолевого процесса, активно разрабатываются методы диагностики/мониторинга онкологических заболеваний на основе анализа тотальной популяции экзосом плазмы или выделения экзосом, секретируемых опухолевыми клетками. Показана диагностическая значимость экзосомальных микро-РНК при злокачественных новообразованиях, связь между составом экзосом и реакцией клеток на цитостатическую терапию [27].

Изучение роли и механизмов действия экзосом обеспечит возможность разработки новых направлений диагностики и лечения дерматологических заболеваний (рис. 2).

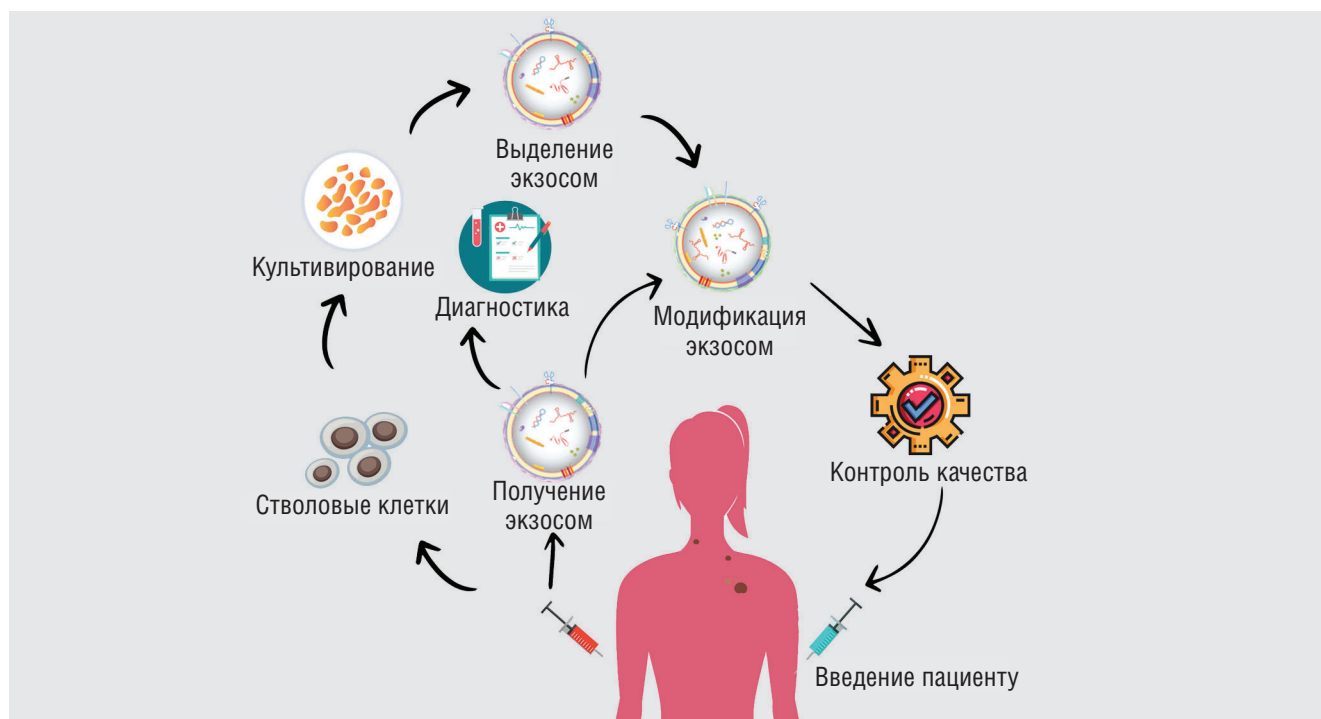


Рис. 2. Перспективные направления использования экзосом в диагностике и терапии дерматологических заболеваний
Fig. 2. Promising directions for the use of exosomes in the diagnosis and treatment of dermatological diseases

Возможности анализа экзосом в диагностике дерматозов

Диагностический потенциал анализа экзосом, бесспорно, заключается в определении специфичности их состава либо обнаружении повышенных/пониженных уровней содержания данных микровезикул в том или ином клиническом материале. С учетом уникального профиля белковых молекул в экзосомах на основании протеомного анализа был определен метод идентификации субпопуляций активированных лимфоцитов в периферической крови больных atopическим дерматитом [28]. В другой работе описываются микро-РНК, выделенные из экзосом плазмы крови, — miR-151a-3p, miR-199a-5p, miR-370-3p, miR-589-5p и miR-769-5p, общие для больных псориазом, псориатической артропатией, ревматоидным артритом и подагрической артропатией, которым авторы отводят роль в регуляции метаболических изменений, свойственных этим заболеваниям [29]. Выявлено, что экзосомальная микро-РНК miR-151-5p является потенциальным диагностическим и прогностическим маркером при склеродермии [30]. Указывается, что в перспективе дифференциально-диагностическим маркером склеродермии могут служить не только состав, но и количество экзосом в сыворотке крови, так как имеются сообщения о значительном снижении уровней экстраклеточных везикул в сыворотке периферической крови у пациентов со склеродермией, вероятно, связанное с нарушением транспорта экзосом из эпителия кожи в кровотока при этом заболевании [31].

Установлено, что экзосомы, выделенные из кератиноцитов при псориазе, загружены «коктейлем псориазных цитокинов», включающим IL-17a, IL-22 и TNF-α, которые являются ключевыми факторами индукции воспаления при активации иммунных клеток [32]. В исследовании G. Paolino с соавт. определялось соотношение липидных фракций в экзосомах периферической крови у пациентов с псориазом, в том числе после терапии моноклональными антителами. Установлено, что нормализация содержания в экзосомах сфингомиелина и фосфатидилинозитола может служить одним из критериев для оценки долгосрочного ответа на лекарственную терапию у пациентов с псориазом [33]. Экзосомы, высвобождаемые кератиноцитами при atopическом дерматите, содержат медиаторы воспаления IL-4 и IL-13, которые способствуют миграции иммунных клеток и усугубляют течение заболевания. Напротив, экзосомы, высвобождаемые тучными клетками, содержат микро-РНК, стимулирующие подавление экспрессии указанных цитокинов, что, наоборот, снижает выраженность воспаления [34]. Высвобождаемые клетками кожи при системной склеродермии экзосомы содержат повышенные уровни провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, что, в свою очередь, может способствовать прогрессии заболевания, а также специфические микро-РНК, связанные с регуляцией развития фибротических изменений. При системной склеродермии в экзосомах регистрируется наличие матриксных металлопротеиназ — ферментов, которые участвуют в расщеплении структур внеклеточного матрикса и являются маркерами активности воспалительного процесса, фиброза тканей [35].

Таким образом, для применения экзосом в качестве унифицированных диагностических и прогностических

биомаркеров, имеющих высокую специфичность и чувствительность, необходимы расширенные исследования их состава и функций.

Перспективы использования экзосом в терапевтических целях

Существуют различные способы модификации содержимого экзосом с целью их интеграции с мишеневыми клетками и последующей передачи внутрь клетки своего содержимого. Такие измененные экзосомы называются адаптированными, а способы модификации делятся на два основных типа — эндо- и экзогенный.

Существуют разные способы проведения эндогенной модификации экзосом. Например, ее можно достичь, воздействуя на материнские клетки фармацевтическими препаратами либо различными факторами физического, химического или биологического характера [36]. При воздействии на клетки происходит изменение состава секретируемых экзосом в зависимости от конкретного воздействия. Например, при генетической модификации мезенхимальных стволовых клеток в экзосомах, высвобождаемых этими клетками, повышается уровень микро-РНК miR-126, что коррелирует с их активацией и приводит к стимуляции регенерации [37]. Оказалось, что экзосомы из мезенхимальных стволовых клеток, подвергнутые воздействию мелатонина, имели удивительную способность стимулировать дифференцировку активированных макрофагов в сторону M2-фенотипа, что, в свою очередь, приводило к активации регенеративных процессов в коже [38].

Экзосомы могут быть модифицированы и после выделения из клеток, т.е. экзогенно. Это возможно путем изменения состава экзосом, например добавления в их содержимое определенных молекул. Существуют различные подходы для такой «загрузки», включая электропорацию, инкубацию, обработку ультразвуком, экструзию, гипотонический диализ, циклы замораживания–оттаивания, использование сапонинов, хлорида кальция и липидных сфер [39]. Производимые какими-либо клетками и в последующем «загруженные» определенными молекулами экзосомы являются одним из наиболее физиологичных способов доставки молекул в клетки-мишени.

Модификация экзосом приобретает все большую значимость для разработки биофармацевтических препаратов. Тем не менее на сегодняшний день остается много открытых вопросов, связанных с возможностью применения экзосом в клинической практике. Основные проблемы касаются процесса получения необходимого количества таких везикул с возможностью масштабирования технологий, соответствующих стандартам производства лекарственных препаратов. Стандартизация идентификационных характеристик экзосом также выступает одной из существенных проблем, включающих гетерогенность, состав, функции, вводимое количество (дозировку), продолжительность воздействия, а также способы введения экзосом пациенту [31].

В современных исследованиях описываются положительные терапевтические свойства экзосом в отношении регенерации тканей, иммуномодуляции и противоопухолевого воздействия. Вместе с положительными эффектами, однако, есть сообщения и о негативных и неоднозначных последствиях [31].

В следующих разделах представлена более подробная информация в отношении ряда дерматологических

Таблица 1. Основные направления экспериментального терапевтического воздействия экзосомами
Table 1. The main directions of the experimental therapeutic effect of exosomes

Заболевание	Источник экзосом	Способ введения	Эффект	Ссылка на литературу
Атопический дерматит	Стволовые клетки, полученные из жировой ткани	Под- или внутрикожное введение	Снижение трансэпидермальной потери воды, повышение гидратации рогового слоя, уменьшение секреции провоспалительных цитокинов и повышение выработки керамидов и дигидрокерамидов	[43, 44]
Псориаз	Мезенхимальные стволовые клетки из тканей пуповины человека	Под- или внутрикожное введение	Подавление созревания дендритных клеток и снижение воспалительных реакций	[48]
Алопеция	Стволовые клетки волосных сосочков	Под- или внутрикожное введение в область волосистой части головы	Увеличение секреции факторов роста FGF-5 и IGF-1, увеличение уровня mPDK β-катенина и SHH	[61]
Раны и ожоги	Мезенхимальные стволовые клетки пуповины человека	Введение в область раневой поверхности	Увеличение пролиферации клеток, повышение синтеза коллагена I и эластина	[47, 49]

заболеваний, при которых были осуществлены попытки терапевтического воздействия экзосомами, некоторые результаты приведены в табл. 1.

Атопический дерматит

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных иммуноопосредованных заболеваний кожи и характеризуется развитием хронического иммуновоспалительного процесса в коже, нарушениями ее барьерной функции и микробиома [40, 41]. Одна из ключевых стратегий лечения атопического дерматита — уменьшение зуда и достижение ремиссии воспалительного процесса, что осуществляется при помощи применения эмолентов, а также глюкокортикостероидов [42]. Имеются исследования, которые демонстрируют потенциал экзосом, полученных из стволовых клеток, в увеличении содержания керамидов в коже и, следовательно, снижении симптомов заболевания. Одно из таких исследований проведено на мышинной модели атопического дерматита, где была изучена способность экзосом, полученных из стволовых клеток жировой ткани, восстанавливать защитный барьер кожи путем активации генов, ответственных за метаболизм липидов и стимуляцию синтеза керамидов. Базируясь на этих результатах, терапия, основанная на использовании экзосом стволовых клеток жировой ткани, рассматривается как возможный метод лечения атопического дерматита [43]. В другом исследовании экзосомы, полученные из стволовых клеток жировой ткани, вводились животным внутривенно и подкожно в течение 4 недель. Результаты наблюдений показали, что введение экзосом значительно снижало выраженность проявлений атопического дерматита. Кроме того, отмечалось уменьшение в коже дендритных клеток, экспрессирующих CD86 и CD206 и вызывающих активацию иммунных клеток в коже. Наблюдалось дозозависимое снижение уровня иммуноглобулина E и провоспалительных цитокинов IL-4, IL-31, IL-23, TNF-α и IFN-γ в сыворотке крови. Эффекты экзосом сравнивались

с действием преднизолона, и результаты указывали на то, что экзосомы могут стать новой терапевтической стратегией в лечении атопического дерматита [44].

Таким образом, использование экзосом при атопическом дерматите способно восстанавливать барьерные функции эпидермиса, уменьшать симптомы заболевания и, возможно, может стать безопасной и эффективной альтернативой традиционным методам лечения.

Псориаз

Имеются данные, что при псориазе, являющемся хроническим цитокин-опосредованным воспалительным заболеванием кожи [45], экзосомы, продуцируемые Т-хелперами 1 типа, транспортируют цитокины к соседним антигенпредставляющим клеткам, тем самым способствуя манифестации данного заболевания. С учетом важной роли в развитии псориаза IL-17 и IL-23 [45, 46] их блокирование рассматривается как патогенетический подход в лечении. Подкожное введение экзосом мезенхимальных стволовых клеток тканей пуповины человека лабораторным животным с псориазиформным дерматитом способствует снижению как клинических, так и гистологических проявлений псориаза, что достигается за счет снижения уровней IL-17 и IL-23, а также подавления созревания и активации дендритных клеток и блокирования положительно обратного влияния IL-17 на кератиноциты [47].

Заживление ран

Кожа — первая линия защиты организма, находящаяся в непосредственном контакте с внешней средой, и она часто оказывается более подверженной повреждениям, чем другие органы. Лечение раневых дефектов кожи, вызванных различными факторами, такими как ожоги, травмы, и их последствий в виде разнообразных рубцовых изменений кожи является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Поэтому необходимо тщательно изучать механизмы, лежащие в основе нарушений регенерации и патоло-

гического рубцевания, с возможностью разработки эффективных методов лечения [48].

Одно из распространенных видов травм кожи — ожоги. Недавние исследования показывают, что экзосомы, полученные из культивируемых стволовых клеток, способствуют заживлению ран. Это достигается благодаря доставке противовоспалительных, антифибротических и проангиогенных факторов. Экзосомы, полученные из стволовых клеток пуповинной крови человека, показали свою способность поглощаться клетками кожи мышей и стимулировать синтез коллагена I типа и эластина [49]. Также известно, что экзосомы из мезенхимальных стволовых клеток транспортируют белок Wnt4 для активации сигнального каскада Wnt/ β -катенин и ангиогенеза в эксперименте у мышей с ожогом второй степени, тем самым сокращая время заживления раны [50]. В ходе другого эксперимента на мышах было установлено, что в экзосомах стволовых клеток пуповинной крови человека содержится набор микро-РНК miR-21, miR-23a, miR-125b и miR-145, являющихся антагонистами сигнального каскада TGF- β /Smad2 и способных ингибировать дифференцировку и накопление миофибробластов. Благодаря этим свойствам экзосомы способствовали уменьшению формирования рубцовой ткани и симулировали заживление ран [51]. Интересно отметить, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, обладают лучшим терапевтическим потенциалом для лечения ран, поскольку могут взаимодействовать с целым рядом разнообразных клеток, сигнальных путей, факторов роста и т.д., связанных с ростом и дифференцировкой на всех этапах раневого процесса [52].

Стволовые клетки имеют потенциал координировать процесс заживления через паракринный регуляторный механизм посредством трансфера таких молекул, как факторы роста, транскрипции, противовоспалительные факторы, через экзосомы [53]. В исследовании X. Li и соавт. показано, что экзосомы, полученные из стволовых клеток жировой ткани, смогли активизировать заживление язв при диабетической стопе путем передачи клеткам транскрипционного фактора NRF2. Этот фактор снижает окислительный стресс и связанное с ним воспаление, что в итоге способствует усилению процесса регенерации тканей, включая ангиогенез и образование грануляционной ткани [54]. Дополнительно эксперименты показали, что экзосомы, полученные из амниотической жидкости, также способствовали заживлению ран и препятствовали формированию рубцов, стимулируя миграцию и деление фибробластов [55]. Проведены исследования, направленные на выяснение основных сигнальных механизмов, опосредующих процесс заживления ран при участии экзосом. К ним относятся сигнальные каскады AKT/PI3K, WNT, что может иметь значение для разработки терапевтических средств [56, 57]. Кроме того, сообщается, что экзосомы из мезенхимальных ство-

вых клеток играют ключевую роль в предотвращении образования келоидных рубцов во время заживления ран посредством ингибирования сигнального пути TGF- β /SMAD2 [53], а в другом исследовании экзосомы мезенхимальных стволовых клеток кожи плода усиливали пролиферацию и миграцию фибробластов путем регуляции сигнального механизма Notch, что способствовало процессам регенерации [58].

В целом, основываясь на имеющихся результатах, можно предположить, что экзосомы являются весьма многообещающими объектами для разработки подходов к заживлению кожных дефектов разнообразной природы.

Алопеция

Возможность использования экзосом для стимуляции роста волос в целях лечения алопеции была исследована как на клеточных линиях (*in vitro*), так и на животных (*in vivo*). Исследования показали, что экзосомы, полученные из стволовых клеток волосных сосочков, способны индуцировать переход из фазы телогена к активной фазе (анагену) и замедлить переход от анагена к фазе выпадения волоса (катагену) [59, 60]. Одно из исследований предполагало введение экзосом клеток волосного сосочка в фолликул на различных стадиях роста волос и последующую оценку влияния на пролиферацию и миграцию с помощью гистологического и иммуногистохимического анализа. Полученные результаты свидетельствовали о том, что инъекция экзосом ускоряла наступление фазы анагена и задерживала наступление катагена у мышей, что приводило к формированию более длинных и толстых по структуре волос [59]. Кроме того, это сопровождалось усилением экспрессии молекул, включенных в сигнальные пути, имеющие решающее значение в развитии волосных фолликулов и росте волос, такие как Wnt/ β -катенин и Sonic Hedgehog (SHH), а также уровни экспрессии факторов роста FGF-5 или IGF-1 [61].

Возможно, экзосомы, полученные из стволовых клеток, могут стать высокоэффективным инструментом в трихологии и косметологии для лечения нарушений роста волос [62].

Заключение

Исследования показывают, что экзосомы имеют серьезный потенциал для разработки новых методов диагностики и лечения кожных заболеваний.

Однако использование экзосом в клинической практике ограничено проблемами многонаправленности действия молекул, содержащихся в экзосомах, что вызывает сложности в стандартизации процесса получения микровезикул и оценке эффективности их применения. Кроме того, свойства экстраклеточных везикул по-прежнему недостаточно исследованы не только в дерматологии, но и в других биомедицинских областях и, безусловно, требуют дальнейшего изучения. ■

Литература/References

1. Karimi N, Ali Hosseinpour Feizi M, Safaralizadeh R, et al. Serum overexpression of miR-301a and miR-23a in patients

with colorectal cancer. J Chin Med Assoc. 2019;82(3):215–220. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000031

2. Fu F, Jiang W, Zhou L, Chen Z. Circulating Exosomal miR-17-5p and miR-92a-3p Predict Pathologic Stage and Grade of Colorectal Cancer. *Transl Oncol*. 2018;11(2):221–232. doi: 10.1016/j.tranon.2017.12.012
3. Li J, Xue H, Li T, Chu X, Xin D, Xiong Y, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate the progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via miR-let7 mediated infiltration and polarization of M2 macrophage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;510(4):565–572. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.005
4. Khare D, Or R, Resnick I, Barkatz C, Almogi-Hazan O, Avni B. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Exosomes Affect mRNA Expression and Function of B-Lymphocytes. *Front Immunol*. 2018;9:3053. doi: 10.3389/fimmu.2018.03053
5. Hu W, Song X, Yu H, Sun J, Zhao Y. Released Exosomes Contribute to the Immune Modulation of Cord Blood-Derived Stem Cells. *Front Immunol*. 2020;11:165. doi: 10.3389/fimmu.2020.00165
6. PubMed Central. National Library of Medicine. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed: 01.02.2004).
7. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977
8. Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta*. 1981;645(1):63–70. doi: 10.1016/0005-2736(81)90512-5
9. Guo S, Zhao L, Tao S, Zhang C. [Research progress on the role of extracellular vesicles in bacterial pathogenesis]. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(12):1597–1604. Chinese. doi: 10.7507/1002-1892.201805075
10. Danesh A, Inglis HC, Jackman RP, Wu S, Deng X, Muench MO, et al. Exosomes from red blood cell units bind to monocytes and induce proinflammatory cytokines, boosting T-cell responses in vitro. *Blood*. 2014;123(5):687–696. doi: 10.1182/blood-2013-10-530469
11. Aatonen MT, Ohman T, Nyman TA, Laitinen S, Grönholm M, Siljander PR. Isolation and characterization of platelet-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2014;3. doi: 10.3402/jev.v3.24692
12. Yu X, Huang C, Song B, Xiao Y, Fang M, Feng J, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells-derived exosomes prolonged kidney allograft survival in a rat model. *Cell Immunol*. 2013;285(1–2):62–68. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.06.010
13. Luga V, Wrana JL. Tumor-stroma interaction: Revealing fibroblast-secreted exosomes as potent regulators of Wnt-planar cell polarity signaling in cancer metastasis. *Cancer Res*. 2013;73(23):6843–6847. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1791
14. Ju R, Zhuang ZW, Zhang J, Lanahan AA, Kyriakides T, Sessa WC, et al. Angiotensin-2 secretion by endothelial cell exosomes: regulation by the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and syndecan-4/syntenin pathways. *J Biol Chem*. 2014;289(1):510–519. doi: 10.1074/jbc.M113.506899
15. Kim SM, Yang Y, Oh SJ, Hong Y, Seo M, Jang M. Cancer-derived exosomes as a delivery platform of CRISPR/Cas9 confer cancer cell tropism-dependent targeting. *J Control Release*. 2017;266:8–16. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.09.013
16. Kharaziha P, Ceder S, Li Q, Panaretakis T. Tumor cell-derived exosomes: a message in a bottle. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826(1):103–111. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.03.006
17. Tiwari A, Singh A, Verma S, Stephenson S, Bhowmick T, Sangwan VS. Mini Review: Current Trends and Understanding of Exosome Therapeutic Potential in Corneal Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:684712. doi: 10.3389/fphar.2021.684712
18. Buschow SI, Liefhebber JM, Wubbolts R, Stoorvogel W. Exosomes contain ubiquitinated proteins. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(3):398–403. doi: 10.1016/j.bbmd.2005.08.005
19. Yuan X, Bhat OM, Lohner H, Zhang Y, Li PL. Endothelial acid ceramidase in exosome-mediated release of NLRP3 inflammasome products during hyperglycemia: Evidence from endothelium-specific deletion of Asah1 gene. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(12):158532. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.158532
20. Zhang H, Freitas D, Kim HS, Fabijanic K, Li Z, Chen H, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. *Nat Cell Biol*. 2018;20(3):332–343. doi: 10.1038/s41556-018-0040-4
21. Fu M, Gu J, Jiang P, Qian H, Xu W, Zhang X. Exosomes in gastric cancer: roles, mechanisms, and applications. *Mol Cancer*. 2019;18(1):41. doi: 10.1186/s12943-019-1001-7
22. Aksenenko MB, Palkina NV, Sergeeva ON, Sergeeva EYu, Kirichenko AK, Ruksha TG. miR-155 overexpression is followed by downregulation of its target gene, NFE2L2, and altered pattern of VEGFA expression in the liver of melanoma B16-bearing mice at the premetastatic stage. *Int J Exp Pathol*. 2019;100(5–6):311–319. doi: 10.1111/iep.12342
23. Segura MF, Hanniford D, Menendez S, Reavie L, Zou X, Alvarez-Diaz S, et al. Aberrant miR-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalmia-associated transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(6):1814–1819. doi: 10.1073/pnas.0808263106
24. Conde-Vancells J, Rodriguez-Suarez E, Embade N, Gil D, Matthiesen R, Valle M, et al. Characterization and comprehensive proteome profiling of exosomes secreted by hepatocytes. *J Proteome Res*. 2008;7(12):5157–5166. doi: 10.1021/pr8004887
25. Lo Cicero A, Delevoye C, Gilles-Marsens F, Loew D, Dingli F, Guéré C, et al. Exosomes released by keratinocytes modulate melanocyte pigmentation. *Nat Commun*. 2015;6:7506. doi: 10.1038/ncomms8506
26. Khan AQ, Akhtar S, Prabhu KS, Zarif L, Khan R, Alam M, et al. Exosomes: Emerging Diagnostic and Therapeutic Targets in Cutaneous Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9264. doi: 10.3390/ijms21239264
27. Wang X, Tian L, Lu J, Ng IO. Exosomes and cancer — Diagnostic and prognostic biomarkers and therapeutic vehicle. *Oncogenesis*. 2022;11(1):54. doi: 10.1038/s41389-022-00431-5
28. Oba R, Isomura M, Igarashi A, Nagata K. Circulating CD3+HLA-DR+ Extracellular Vesicles as a Marker for Th1/Tc1-Type Immune Responses. *J Immunol Res*. 2019;2019:6720819. doi: 10.1155/2019/6720819
29. Chen XM, Zhao Y, Wu XD, Wang MJ, Yu H, Lu JJ, et al. Novel findings from determination of common expressed plasma exosomal microRNAs in patients with psoriatic arthritis, psoriasis vulgaris, rheumatoid arthritis, and gouty arthritis. *Discov Med*. 2019;28(151):47–68.
30. Chen C, Wang D, Moshaverinia A, Liu D, Kou X, Yu W, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in tight-skin mice identifies miR-151-5p as a therapeutic target for systemic sclerosis. *Cell Res*. 2017;27(4):559–577. doi: 10.1038/cr.2017.11
31. Shi H, Wang M, Sun Y, Yang D, Xu W, Qian H. Exosomes: Emerging Cell-Free Based Therapeutics in Dermatologic Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:736022. doi: 10.3389/fcell.2021.736022
32. Jiang M, Fang H, Shao S, Dang E, Zhang J, Qiao P, et al. Keratinocyte exosomes activate neutrophils and enhance skin inflammation in psoriasis. *FASEB J*. 2019;33(12):13241–13253. doi: 10.1096/fj.201900642R
33. Paolino G, Buratta S, Mercuri SR, Pellegrino RM, Urbanelli L, Emiliani C, et al. Lipidic Profile Changes in Exosomes and Microvesicles Derived From Plasma of Monoclonal Antibody-Treated Psoriatic Patients. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:923769. doi: 10.3389/fcell.2022.923769
34. Colletti M, Galardi A, De Santis M, Guidelli GM, Di Giannatale A, Di Luigi L, et al. Exosomes in Systemic Sclerosis: Messengers Between Immune, Vascular and Fibrotic Components? *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4337. doi: 10.3390/ijms20184337
35. Zhu T, Wang Y, Jin H, Li L. The role of exosome in autoimmune connective tissue disease. *Ann Med*. 2019;51(2):101–108. doi: 10.1080/07853890.2019.1592215
36. Nasiri Kenari A, Cheng L, Hill AF. Methods for loading therapeutics into extracellular vesicles and generating extracellular vesicles mimetic-nanovesicles. *Methods*. 2020;177:103–113. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.01.001
37. Tao SC, Guo SC, Li M, Ke QF, Guo YP, Zhang CQ. Chitosan Wound Dressings Incorporating Exosomes Derived from MicroRNA-126-Overexpressing Synovium Mesenchymal Stem Cells Provide Sustained Release of Exosomes and Heal Full-Thickness Skin Defects in a Diabetic Rat Model. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(3):736–747. doi: 10.5966/sctm.2016-0275

38. Liu W, Yu M, Xie D, Wang L, Ye C, Zhu Q, et al. Melatonin-stimulated MSC-derived exosomes improve diabetic wound healing through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):259. doi: 10.1186/s13287-020-01756-x
39. Brennan MA, Layrolle P, Mooney DJ. Biomaterials functionalized with MSC secreted extracellular vesicles and soluble factors for tissue regeneration. *Adv Funct Mater.* 2020;30(37):1909125. doi: 10.1002/adfm.201909125
40. Dainichi T, Hanakawa S, Kabashima K. Classification of inflammatory skin diseases: a proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity. *J Dermatol Sci.* 2014;76(2):81–89. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.010
41. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62(2):151–161. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564
42. Torres T, Ferreira EO, Gonçalves M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port.* 2019;32(9):606–613. doi: 10.20344/amp.11963
43. Shin KO, Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, Wakefield JS, et al. Exosomes from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing de Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis. *Cells.* 2020;9(3):680. doi: 10.3390/cells9030680
44. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):187. doi: 10.1186/s13287-018-0939-5
45. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsia D, Chen YL, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med.* 2016;213(11):2399–2412. doi: 10.1084/jem.20160258
46. Jacquin-Porretaz C, Cordonnier M, Nardin C, Boullerot L, Chanteloup G, Vautrot V, et al. Increased Levels of Interleukin-17A Exosomes in Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(12):1143–1147. doi: 10.2340/00015555-3300
47. Zhang Y, Yan J, Li Z, Zheng J, Sun Q. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Psoriasis-like Skin Inflammation. *J Interferon Cytokine Res.* 2022;42(1):8–18. doi: 10.1089/jir.2021.0146
48. Hu P, Yang Q, Wang Q, Shi C, Wang D, Armato U, et al. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration. *Burns Trauma.* 2019;7:38. doi: 10.1186/s41038-019-0178-8
49. Kim YJ, Yoo SM, Park HH, Lim HJ, Kim YL, Lee S, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;493(2):1102–1108. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.056
50. Zhang B, Wang M, Gong A, Zhang X, Wu X, Zhu Y, et al. HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. *Stem Cells.* 2015;33(7):2158–2168. doi: 10.1002/stem.1771
51. Fang S, Xu C, Zhang Y, Xue C, Yang C, Bi H, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor- β /SMAD2 Pathway During Wound Healing. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1425–1439. doi: 10.5966/sctm.2015-0367
52. Goodarzi P, Larijani B, Alavi-Moghadam S, Tayanloo-Beik A, Mohamadi-Jahani F, Ranjbaran N, et al. Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes for Wound Regeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1119:119–131. doi: 10.1007/5584_2018_251
53. Nawaz M, Fatima F, Vallabhaneni KC, Penforis P, Valadi H, Ekström K, et al. Extracellular Vesicles: Evolving Factors in Stem Cell Biology. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1073140. doi: 10.1155/2016/1073140
54. Li X, Xie X, Lian W, Shi R, Han S, Zhang H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells overexpressing Nrf2 accelerate cutaneous wound healing by promoting vascularization in a diabetic foot ulcer rat model. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):1–14. doi: 10.1038/s12276-018-0058-5
55. Zhao B, Zhang Y, Han S, Zhang W, Zhou Q, Guan H, et al. Exosomes derived from human amniotic epithelial cells accelerate wound healing and inhibit scar formation. *J Mol Histol.* 2017;48(2):121–132. doi: 10.1007/s10735-017-9711-x
56. Ma T, Fu B, Yang X, Xiao Y, Pan M. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cell proliferation, migration, and inhibit cell apoptosis via Wnt/ β -catenin signaling in cutaneous wound healing. *J Cell Biochem.* 2019;120(6):10847–10854. doi: 10.1002/jcb.28376
57. Zhang W, Bai X, Zhao B, Li Y, Zhang Y, Li Z, et al. Cell-free therapy based on adipose tissue stem cell-derived exosomes promotes wound healing via the PI3K/Akt signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2018;370(2):333–342. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.06.035
58. Wang X, Jiao Y, Pan Y, Zhang L, Gong H, Qi Y, et al. Fetal Dermal Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Accelerate Cutaneous Wound Healing by Activating Notch Signaling. *Stem Cells Int.* 2019;2019:2402916. doi: 10.1155/2019/2402916
59. Fukuoka H, Narita K, Suga H. Hair Regeneration Therapy: Application of Adipose-Derived Stem Cells. *Curr. Stem Cell Res Ther.* 2017;12(7):531–534. doi: 10.2174/1574888X12666170522114307
60. Zhou L, Wang H, Jing J, Yu L, Wu X, Lu Z. Regulation of hair follicle development by exosomes derived from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;500(2):325–332. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.067
61. Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells.* 2020;9(5):1157. doi: 10.3390/cells9051157
62. Carrasco E, Soto-Herederó G, Mittelbrunn M. The Role of Extracellular Vesicles in Cutaneous Remodeling and Hair Follicle Dynamics. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2758. doi: 10.3390/ijms20112758

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Т.Г. Рукша; концепция и дизайн статьи, редактирование текста статьи, одобрение окончательной версии статьи — Н.В. Палкина; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Р.Д. Зенаишвили.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Tatiana G. Ruksha; concept and design of the article, editing the text of the article, approval of the final version of the article — Nadezhda V. Palkina; literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Revaz D. Zenaishvili.

Информация об авторах

***Рукша Татьяна Геннадьевна** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID: 0000-0001-8142-4283; eLibrary SPIN: 5412-2148; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Палкина Надежда Владимировна — д.м.н., профессор; ORCID: 0000-0002-6801-3452; eLibrary SPIN: 7534-4443; e-mail: mosmannv@yandex.ru

Зенаишвили Реваз Дмитриевич — клинический ординатор; e-mail: ya.zrevaz@yandex.ru

Information about the authors

***Tatiana G. Ruksha** — Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 1 Partizan Zheleznyak street, 660022 Krasnoyarsk, Russia; ORCID: 0000-0001-8142-4283; eLibrary SPIN: 5412-2148; e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Nadezhda V. Palkina — Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0002-6801-3452; eLibrary SPIN: 7534-4443; e-mail: mosmannv@yandex.ru

Revaz D. Zenaishvili — Clinical Resident; e-mail: ya.zrevaz@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 05.06.2023

Принята к публикации: 13.02.2024

Опубликована онлайн: XX.XX.2024

Submitted: 05.06.2023

Accepted: 13.02.2024

Published online: XX.XX.2024