

МИКРОРНК ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ КАК БИОМАРКЕРЫ И РЕГУЛЯТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Маркова К.Л., Зементова М.С., Вашукова Е.С., Перевязкина М.А., Сельков С.А., Соколов Д.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В настоящее время в качестве потенциальных биомаркеров заболеваний, а также «биологических конструкций» для таргетной доставки лекарств рассматривают внеклеточные везикулы. Внеклеточные везикулы представляют собой гетерогенную популяцию мембранных везикул, образуемых различными клетками организма, в том числе клетками иммунной системы, в процессе их жизнедеятельности. В настоящее время, в зависимости от размера и способа образования, везикулы подразделяют на экзосомы, микровезикулы и апоптотические тела. Внеклеточные везикулы обнаружены в различных биологических жидкостях человека, в связи с чем обсуждается возможность их использования в качестве диагностических биомаркеров. Везикулы обладают разнообразным внутренним составом и экспрессируют на своей поверхности широкий репертуар рецепторов, что позволяет им участвовать в межклеточных коммуникациях за счет передачи клеткам различных молекул, в том числе генетического материала. Одним из типов молекул, способных передаваться при помощи внеклеточных везикул, являются молекулы микроРНК, представляющие собой эволюционно консервативные некодирующие молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов, основной функцией которых является регуляция экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. МикроРНК синтезируются во всех клетках организма, однако ряд микроРНК встречается повсеместно, тогда как другие присутствуют только в определенных типах тканей. МикроРНК присутствуют не только внутри, но и вне клетки (внеклеточные или циркулирующие микроРНК). МикроРНК устойчивы к РНКазам и стабильны во внеклеточной среде, что обуславливается тем, что клетки продуцируют их совместно с белковыми комплексами или в составе внеклеточных везикул. Профиль микроРНК во внеклеточных везикулах меняется в зависимости от физиологического состояния и наличия различных заболеваний. В настоящее время появляется все больше данных о том, что микроРНК могут определять функциональную активность внеклеточных везикул, показана возможность использования микроРНК, переносимых во внеклеточных везикулах, в терапевтических целях, а также для диагностики различных патологий.

Адрес для переписки:

Маркова Ксения Львовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
199034, Россия, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3.
Тел.: 8 (812) 323-75-45 (тел./факс), (812) 328-98-50.
E-mail: kseniyabelyakova129@gmail.com

Address for correspondence:

Ksenia L. Markova
D. Ott Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Reproductology
3 Mendeleevskaya Line
St. Petersburg
199034 Russian Federation
Phone: +7 (812) 323-75-45 (phone/fax), (812) 328-98-50.
E-mail: kseniyabelyakova129@gmail.com

Образец цитирования:

К.Л. Маркова, М.С. Зементова, Е.С. Вашукова, М.А. Перевязкина, С.А. Сельков, Д.И. Соколов «МикроРНК внеклеточных везикул как биомаркеры и регуляторы патологических и физиологических процессов» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 1. С. 7-26. doi: 10.15789/1563-0625-MOE-2617

© Маркова К.Л. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

K.L. Markova, M.S. Zementova, E.S. Vashukova, M.A. Pereviazkina, S.A. Selkov, D.I. Sokolov "MicroRNAs of extracellular vesicles as biomarkers and regulators of pathological and physiological processes", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 7-26.

doi: 10.15789/1563-0625-MOE-2617

© Markova K.L. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-MOE-2617

В настоящем обзоре рассмотрены популяции внеклеточных везикул и их основные свойства, описаны характеристики внутриклеточных и внеклеточных (циркулирующих) микроРНК, механизмы их биосинтеза, методы детекции и оценки содержания микроРНК. В обзоре описаны микроРНК, входящие в состав экзосом и микровезикул, образованные различными клетками, в том числе клетками иммунной системы при физиологических и патологических процессах, рассмотрены функции данных микроРНК и их диагностический и терапевтический потенциал.

Ключевые слова: везикулы, внеклеточные, экзосомы, микровезикулы, микроРНК, биомаркеры, иммунные клетки

MicroRNAs OF EXTRACELLULAR VESICLES AS BIOMARKERS AND REGULATORS OF PATHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL PROCESSES

Markova K.L., Zementova M.S., Vashukova E.S., Pereviazkina M.A., Selkov S.A., Sokolov D.I.

D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Extracellular vesicles (EV) are currently considered potential biomarkers of diseases, as well as “biological constructs” for targeted drug delivery. Extracellular vesicles represent a heterogeneous population of membrane vesicles formed by various cell populations, including immune cells. At present time, EV are divided into exosomes, microvesicles, and apoptotic bodies, depending on their size and formation manner. EV have been found in various human biological fluids. Therefore, the possibility of their usage as diagnostic biomarkers is under discussion. The vesicles have a diverse internal composition and express a wide repertoire of receptors on their surface, thus allowing them to participate in different intercellular communications by transferring to the cells various molecules, including genetic material. E.g., microRNAs transmitted *via* extracellular vesicles are evolutionarily conserved non-coding RNA molecules 18-25 nucleotides long. Their main function is to regulate gene expression at the post-transcriptional level. MicroRNAs are synthesized by different cell types. However, some microRNAs are found ubiquitously, whereas others are present only in certain types of tissues. MicroRNAs are found both inside, and outside the cells (extracellular or circulating microRNAs). The microRNAs are resistant to RNases and stable in the extracellular environment, due to their secretion as protein complexes, or as part of extracellular vesicles. The variable microRNA profile in extracellular vesicles depends on the physiological conditions and presence of various pathological disorders. Multiple studies show that microRNAs can determine the functional activity of extracellular vesicles, e.g., therapeutic usage of microRNAs carried by EV as well as diagnostic applications in various pathologies. This review considers distinct populations of extracellular vesicles and their main properties, describes the characteristics of intra- and extracellular (circulating) microRNAs, mechanisms of their biosynthesis, and techniques for detection and assessing contents of microRNAs. The review describes microRNAs as a component of exosomes and microvesicles formed by various cells, including cells of the immune system in the course of physiological and pathological processes, with respect to functions of these microRNAs as well as their diagnostic and therapeutic potential.

Keywords: vesicles, extracellular, exosomes, microvesicles, microRNA, biomarkers, immune cells

Работа поддержана Поисковым научным исследованием АААА-А20-120041390023-5.

Введение

Изучение патофизиологических механизмов развития заболеваний на клеточном и молекулярном уровнях, поиск новых неинвазивных маркеров патологий и возможность предупреждения

и регулирования различных патологических состояний на начальных этапах их развития является актуальной задачей современной биологии и медицины. Значительное количество исследований в области медицины направлены на поиск биологических маркеров заболеваний, поскольку прямая оценка состояния здоровья пациента часто требует инвазивного вмешательства

ства и является весьма дорогостоящей и времязатратной процедурой. Помимо этого, биомаркеры имеют важное клиническое значение для оценки риска развития заболевания и раннего выявления патологии, а значит, незамедлительного лечения пациента [15]. Также актуальным направлением медицинских технологий является разработка методов лечения, в основе которых лежит создание биоинженерных конструкций для доставки генов и биологически активных веществ (БАВ) в клетки или патологический очаг [54, 59].

В настоящее время в качестве потенциальных биомаркеров заболеваний, а также «биологических конструкций» для таргетной доставки лекарств рассматривают внеклеточные везикулы, в частности микровезикулы (МВ) [15, 54, 117]. Помимо этого, перспективным объектом с точки зрения диагностики и терапии заболеваний являются микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК) [61]. МикроРНК считаются идеальными биомаркерами из-за простоты их обнаружения, они характеризуются высокой стабильностью и способностью сохраняться даже в замороженных тканях [32].

Молекулы микроРНК являются одним из типов молекул, способных передаваться при помощи внеклеточных везикул [74]. В настоящее время накапливается все больше доказательств того, что микроРНК могут определять функциональную активность внеклеточных везикул. В большом числе исследований продемонстрирована возможность использования микроРНК, переносимых во внеклеточных везикулах, в терапевтических целях [3, 76]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, эффекты от использования везикулярных микроРНК недостаточно изучены, как и неизвестны механизмы упаковки и сортировки микроРНК в везикулы, а также процессы транспортировки микроРНК между разными типами клеток с помощью везикул.

Характеристика внеклеточных везикул

Внеклеточные везикулы (extracellular vesicles) – гетерогенная популяция мембранных везикул, образуемых различными типами клеток организма в процессе их жизнедеятельности. Они представляют собой замкнутые субклеточные структуры, окруженные билипидной мембраной. Внеклеточные везикулы обладают разнообразным внутренним составом. Их внутреннее содержимое может включать различные белки, липиды, нуклеиновые кислоты, гликолипиды и гликопротеины. В связи с этим, в настоящее время предполагается их активное участие в передаче БАВ и генетического материала между клетками [6, 47, 59, 75, 96]. Имеется предположение, что образование внеклеточных везикул являет-

ся эволюционно-консервативным механизмом коммуникаций клеток [81], имеющим ключевую роль в таких физиологических и патологических процессах, как: развитие коагуляция, воспаление, иммунные и репаративные реакции, опухолестроение [83]. Внеклеточные везикулы образуются клетками различного происхождения во время их жизнедеятельности [31, 86, 94]. В зависимости от размера и способа образования в настоящее время везикулы подразделяют на экзосомы (30–120 нм), микровезикулы (МВ) или эктосомы (100–1000 нм) и апоптотические тела (800–5000 нм). Внеклеточные везикулы обнаружены в различных биологических жидкостях человека: в плазме крови, моче, плевральной жидкости, синовиальной жидкости, слюне, грудном молоке, эякуляте, назальном лаваже как в норме, так и при патологических процессах [8, 15, 16, 31, 60, 90, 109].

В настоящее время экзосомы являются наиболее широко исследованной группой внеклеточных везикул [58, 71]. Установлено, что процесс формирования экзосом происходит при участии эндосомального сортирующего комплекса, необходимого для транспорта (ESCRT). Экзосомы образуются в виде интралюминарных везикул в мультивезикулярном теле, дальнейшее слияние которого с плазматической мембраной (ПМ) клетки приводит к высвобождению экзосом во внеклеточное пространство [48].

Образование апоптотических тел клетками происходит в процессе апоптоза, сопровождающимся фрагментацией клеточного ядра, увеличением проницаемости ПМ клетки и экстернализацией на ней фосфатидилсерина [34]. Внутреннее содержимое апоптотических тел может включать ядерный материал клетки и клеточные органеллы [34]. Имеется предположение, что одной из функций апоптотических тел является привлечение фагоцитов в зону апоптотического процесса, а также предупреждение клеток микроокружения о вторичном некрозе, в том случае, если апоптотическая клетка не деградировала [34].

Наименее изученной популяцией внеклеточных везикул являются МВ. В литературе можно встретить различные термины, обозначающие данную группу внеклеточных везикул: shedding vesicles (сбрасываемые везикулы), эктосомы и микрочастицы [86]. Они образуются путем отпочковывания или блеббинга ПМ клетки [26]. Данный механизм недостаточно изучен, неизвестно, каким образом содержимое попадает в везикулу, однако обнаружено, что процесс образования сопровождается сжатием и потерей асимметрии ПМ клетки, реорганизацией цитоскелета [24]. В зависимости от «места» отщепления МВ могут иметь различные свойства и состав [12]. Послед-

ние исследования показали, что процесс образования МВ зависит от уровня кальция в клетке [31, 51]. Помимо этого, важным участником процесса ремоделирования цитоскелета клетки является Rho-ассоциированная киназа-1 (ROCK-1), которая фосфорилирует легкие цепи миозина, вследствие чего увеличивается его сократимость [31].

В течение длительного времени МВ считались артефактами или клеточным дебрисом [82]. На сегодняшний день МВ признаны биологическими объектами, имеющими определенные свойства, характеристики и функции [22]. В литературе можно встретить описание внеклеточных везикул без разделения на отдельные популяции, это особенно характерно при описании свойств и функций МВ и экзосом [28, 40]. Во многом функциональные характеристики обеих популяций внеклеточных везикул схожи. К примеру, установлено, что и МВ, и экзосомы содержат в своем составе БАВ и способны транспортировать их между клетками. При этом имеются данные о том, что нуклеиновые кислоты более эффективно попадают в МВ, чем в экзосомы [52]. По этой причине предполагают, что МВ могут выступать более универсальными транспортным средством для межклеточной передачи генетической информации. Также предполагают, что МВ могут обладать большим функциональным потенциалом, чем экзосомы. Благодаря тому, что размер МВ в несколько десятков раз превосходит размер экзосом, МВ могут содержать больше функционально активных молекул и иметь большую доступную поверхность для взаимодействия с клетками [52]. Таким образом, МВ представляют особый интерес в качестве переносчиков и адресных средств доставки «биологической информации» клеткам.

Механизмы взаимодействия внеклеточных везикул с клеткам-реципиентами остаются практически неизученными. Описывают несколько видов взаимодействий при помощи которых везикулы могут доставлять свое содержимое в клетки: кавеолин- и клатрин-индуцированный эндоцитоз, макропиноцитоз [23] и эндоцитоз липидных рафтов [92], фагоцитоз [22, 75]. После попадания везикул в клетку они могут поглощаться эндосомально-лизосомальной системой клетки и затем сливаться с мембранами органелл и цитозольным содержимым клетки-реципиента. Они также способны сливаться с самой мембраной клетки-реципиента [75], чтобы высвободить свое содержимое непосредственно или при помощи рецепторов во внутреннюю среду клетки. Везикулы могут высвободить свое содержимое во внеклеточное пространство и тем самым активировать соседние клетки. Наконец, везикулы могут взаимодействовать с клеткой-мишенью

без интернализации, а при помощи лиганд-рецепторных механизмов, запуская сигнальные каскады в ней [21, 86]. Таким образом, везикулы функционируют как динамические системы, передающие информацию клеткам в их тканевой среде при помощи различных механизмов [46]. Помимо этого, везикулы обладают важной функцией – поддержание стабильности переносимых между клетками молекул [74], которые опосредуют функциональную активность везикул. Одним из важнейших составляющих внутреннего содержимого везикул являются микроРНК, позволяющие рассматривать везикулы в качестве биомаркеров патологий и потенциальных терапевтических агентов.

Характеристика микроРНК

С развитием современных молекулярно-генетических методов появилась возможность детально изучить состав РНК внеклеточных везикул. Оказалось, что основная часть этих молекул представлена различными типами некодирующих РНК [87]. Среди последних наиболее изученными являются микроРНК.

МикроРНК – это эволюционно консервативные некодирующие молекулы РНК, длина которых составляет приблизительно 18-25 нуклеотидов. Основной функцией микроРНК является регуляция экспрессии генов на посттранскрипционном уровне (на уровне мРНК) [19, 36, 61, 65, 68, 80]. Впервые они были идентифицированы у нематод *Caenorhabditis elegans* в 1997 г. Первая микроРНК у человека – *let-7* – была открыта в 2000 г. Сегодня описано уже более 2600 различных микроРНК человека (<http://www.miRbase.org>, Release 22). По разным оценкам микроРНК регулируют экспрессию более 60% всех генов человека [68]. В связи с этим микроРНК играют важную роль практически во всех биологических процессах [33], включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз [27], ангиогенез, миграцию [49], иммунный ответ, реакции воспаления [49], и многие другие [67, 69, 108].

Молекулы микроРНК образуются из эндогенной РНК, то есть исходно синтезирующейся в организме [77]. Процесс биосинтеза микроРНК включает в себя несколько ключевых этапов: транскрипцию, процессинг в ядре, экспорт в цитоплазму и формирование там зрелых молекул [19]. Гены, кодирующие микроРНК, расположены в интронах, экзонах, 5'- и 3'-нетранслируемых последовательностях белок-кодирующих генов, а также между белок-кодирующими генами. Подобно белок-кодирующим генам, гены микроРНК транскрибируются с собственных промоторов РНК-полимеразой II, в результате чего образуются первичные транс-

крипты – при-микроРНК длиной до нескольких тысяч нуклеотидов, каждый из которых содержит несколько зрелых микроРНК. При-микроРНК подвергаются кэпированию, полиаденилированию, сплайсингу и образуют вторичные структуры, содержащие «шпильки» длиной около 60–70 нуклеотидов [19]. Далее при-микроРНК узнаются белковым комплексом, включающим РНКазу III Droscha и протеины DGCR8. В результате расщепления при-микроРНК появляются предшественники микроРНК (пре-микроРНК), представляющие собой «шпильки» с «липкими» 3'-концами размером в два-три нуклеотида. «Липкие» концы пре-микроРНК узнаются белковым комплексом экспортина 5 (XPO5) с ГТФазой RAN, который осуществляет их транспорт в цитоплазму, где пре-микроРНК, расщепляясь ферментом РНКазой III Dicer в области петель, преобразуются в двухцепочечные фрагменты РНК длиной около 18–27 нуклеотидов (дуплексы микроРНК) [19, 77]. Далее дуплексы микроРНК диссоциируют, образуя две нити, одна из которых деградирует. Вторая нить, зрелая микроРНК после связывания с белками Argonaute (AGO) включается в состав RISC-комплекса (RNA-induced silencing complex, RISC). В составе этого комплекса зрелая микроРНК взаимодействует с мРНК-мишенью. Чаще всего микроРНК связывается с 3'-нетранслируемой областью мРНК, и в случае полной комплементарности происходит расщепление последней белком AGO. При неполной гомологии наблюдается только ингибирование трансляции без разрушения мРНК [77, 116, 118]. Также показано, что микроРНК могут также подавлять мРНК-мишени, связываясь с другими участками, в том числе с 5'-нетранслируемыми областями или белок-кодирующими экзонами. Таким образом, микроРНК являются специфическими регуляторами синтеза белков, кодируемых мРНК-мишенями. Каждая молекула микроРНК может связываться со многими мРНК, а содержание определенной мРНК может регулироваться несколькими типами микроРНК [19]. Имеются доказательства связывания микроРНК непосредственно с молекулой ДНК в процессе РНК-зависимого метилирования ДНК, одного из механизмов регуляции активности генов [45].

Недавно был открыт дополнительный способ образования микроРНК без участия РНКазы III Droscha. В этом случае микроРНК транскрибируются с коротких шпилечных интронов – митронов (miRtrons) [103]. Образование пре-микроРНК происходит в результате сплайсинга первичных транскриптов. Далее пре-микроРНК переносятся в цитоплазму с помощью экспортина 5 (XPO5). Формирование зрелых микроРНК

в цитоплазме происходит по описанному выше механизму [103].

Для оценки содержания микроРНК используют микрочипы (microarray), метод высокопроизводительного секвенирования (англ. next generation sequencing, NGS – секвенирование следующего поколения) и метод ПЦР в реальном времени. Микрочипы позволяют проводить анализ сразу нескольких сотен микроРНК, однако для исследования требуется большое количество исходного биоматериала и верификация результатов [37]. В свою очередь технология NGS обладает более высокой чувствительностью, позволяет оценивать все разнообразие микроРНК, их количество в образце, осуществлять поиск новых микроРНК, отличается высокой точностью анализа. Недостатками метода являются трудоемкость, высокая стоимость и необходимость верификации результатов. Метод ПЦР в реальном времени является «эталонным» для анализа микроРНК. К достоинствам метода относятся легкость использования, низкая стоимость и высокая чувствительность. Однако существуют сложности с подбором контролей реакции. Метод ПЦР в реальном времени в последние годы все чаще стал использоваться для верификации результатов, полученных с помощью NGS секвенирования или микрочипов [37, 102]. В настоящее время существуют панели для профилирования одновременно нескольких сотен микроРНК в 96- и 384-луночных планшетах, в которых каждая лунка содержит праймеры для оценки содержания индивидуальных молекул РНК методом ПЦР в реальном времени. Однако из-за высокой стоимости возможен анализ лишь небольшого числа образцов. Полученные данные для отдельных микроРНК необходимо подтверждать методом ПЦР в реальном времени с использованием больших выборок.

МикроРНК синтезируются во всех клетках организма. Однако ряд микроРНК встречается повсеместно, тогда, как другие присутствуют только в определенных типах тканей [103]. В многочисленных исследованиях показано, что при возникновении патологических процессов синтез микроРНК в пораженных тканях значительно меняется [2, 5, 13]. При этом изменения в содержании микроРНК могут быть выявлены до проявления клинических симптомов патологии [95].

МикроРНК присутствуют не только внутри, но и вне клетки (внеклеточные или циркулирующие микроРНК) [74]. Циркулирующие микроРНК детектируются в различных биологических жидкостях человека [4]: периферической крови [119], слюне [9, 39], моче [84], грудном молоке [66] и других. Показано, что циркулиру-

ющие микроРНК сохраняют регуляторные свойства и их уровень зависит от содержания соответствующих РНК в тканях [4]. Ряд микроРНК продемонстрировали себя потенциальными биомаркерами онкологических [13], сердечно-сосудистых [25, 100] и других заболеваний [2, 5].

Показано, что развитие плоскоклеточной карциномы слизистой оболочки полости рта коррелирует со снижением содержания в слюне молекул miR-125a и молекул семейства miR-200 [10] и повышением как в слюне, так и в плазме периферической крови молекул miR-31 [55, 64]. Авторы исследования предполагают, что участие молекул семейства miR-200 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 и miR-429) в патогенезе карциномы слизистой ротовой полости связано с тем, что данные микроРНК участвуют в регуляции функциональной активности опухолевых клеток, а именно в их эпителиально-мезенхимальной трансформации, за счет регуляции генов ZEB1 и ZEB2 и увеличения экспрессии гена виментина [10]. Другой группой ученых при анализе 734 различных микроРНК было установлено, что в образцах слюны пациентов больных плоскоклеточной карциномой был снижен уровень молекул miR-136, miR-147, miR-1250, miR-148a, miR-632, miR-646, miR-668, miR-877, miR-503, miR-220a, miR-323-5p, при этом повышено содержание молекул miR-24 и miR-27b по сравнению с образцами здоровых испытуемых [73].

Имеются данные о том, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и стенокардией в периферической крови повышен уровень молекулы miR-21-5p, источниками которой могут являться эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, тромбоциты и кардиомиоциты [113]. Показана ассоциация молекулы miR-197-3p с ишемической болезнью сердца [85]. В образцах мочи пациентов больных раком предстательной железы отмечается повышенное содержание молекул miR-10, miR-574-3p, miR-1825, miR-484, miR-183 и miR-205 по сравнению с контрольной группой [38].

МикроРНК устойчивы к РНКазам и стабильны во внеклеточной среде [4]. Стабильность микроРНК во внеклеточной среде обусловлена тем, что последние секретируются клетками с белковыми комплексами или в составе внеклеточных везикул (апоптотических телец, экзосом, МВ) [74]. При этом профиль микроРНК во внеклеточных везикулах меняется в зависимости от физиологического состояния и наличия различных заболеваний. Выявлены ряд везикулярных микроРНК, которые могут быть использованы для диагностики, прогнозирования и терапии некоторых патологий [29, 41, 44, 56, 72].

Функциональная характеристика везикулярных микроРНК

В настоящее время накапливается все больше доказательств того, что микроРНК могут определять функциональную активность внеклеточных везикул. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что микроРНК, попадающие во внеклеточные везикулы, сохраняют свою первичную структуру и могут оказывать влияние на уровень экспрессии генов-мишеней после проникновения в клетку-реципиент.

На сегодняшний день не установлены точные механизмы попадания зрелых микроРНК во внеклеточные везикулы, однако предполагают, что в данном процессе могут принимать участие белок N-SMase (нейтральная сфингомиелиназа), комплекс miRISC, смоделированный белок семейства hnRNP (рибонуклеопротеин), который распознает мотив GGAG в 3'-части последовательности микроРНК и направляет специфические микроРНК для упаковки в везикулы [110]. Важное значение имеет структура самих микроРНК. Предполагают, что 3'-конец микроРНК может содержать сигнальный мотив, определяющий место ее сортировки. Так молекулы микроРНК, 3' конец которых обогащен уридином, сортируются преимущественно в экзосомы [110]. Так же имеются предположения о том, что у микроРНК имеются специфические последовательности, которые могут направлять их включение во внеклеточные везикулы. Кроме того, существуют особые белки и ферменты, которые могут контролировать попадание микроРНК в состав везикул независимым от наличия определенных последовательностей способом [110].

Исследователи предполагают, что везикулярные микроРНК обладают различными функциональными характеристиками (табл. 1).

В литературе имеются данные о том, что некоторые микроРНК, находящиеся в экзосомах, помимо взаимодействия с мРНК способны выступать в качестве лигандов членов семейства toll-подобных рецепторов, локализованных в эндосомах иммунных клеток: TLR7 (мышинный) и TLR8 (человеческий). Связывание молекул микроРНК приводит к опосредованной toll-подобными рецепторами активации транскрипционного фактора NF-κB и секреции воспалительных цитокинов клетками [35, 118], тем самым микроРНК принимают участие в функционировании иммунной системы. Также существует предположение, что везикулярные микроРНК, содержащиеся в грудном молоке, оказывают влияние на регуляцию клеточного метаболизма в различных тканях ребенка [18], на функционирование его иммунной и нервной систем [17, 66]. Имеются данные о про- и антиангиогенной активности

ТАБЛИЦА 1. ФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ микроРНК В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

TABLE 1. FUNCTIONS AND POTENTIAL APPLICATION OF microRNA IN CLINICAL PRACTICE

микроРНК microRNA	Наличие в везикулах Presence in vesicles	Клетки-источник Source cells	Функции и/или возможности применения Functions and/or potential application
miR-125a, miR-200, miR-136, miR-147, miR-1250, miR-148a, miR-632, miR-646, miR-668, miR-877, miR-503, miR-220a, miR-323-5p	микроРНК обнаружены в экзосомах microRNAs have been identified in exosomes	Трансформированные опухолевые эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта Transformed tumor epithelial cells of the oral mucosa	Диагностика патологий. Развитие плоскоклеточной карциномы слизистой оболочки полости рта коррелирует со снижением уровня данных молекул микроРНК [10, 73] Diagnosis of pathologies. The development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa correlates with a decrease in the level of these miRNA molecules [10, 73]
miR-31, miR-24 и miR-27b	микроРНК обнаружены в экзосомах microRNAs have been identified in exosomes	Трансформированные опухолевые эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта Transformed tumor epithelial cells of the oral mucosa	Диагностика патологий. Развитие плоскоклеточной карциномы слизистой оболочки полости рта коррелирует с повышением уровня данных молекул микроРНК [55, 64] Diagnosis of pathologies. The development of squamous cell carcinoma of the oral mucosa correlates with an increase in the level of these microRNA molecules [55, 64]
miR-186-5p	микроРНК обнаружена во внеклеточных везикулах НК-клеток microRNA has been identified in extracellular vesicles of NK cells	НК-клетки NK cells	Терапевтическое действие. Подавление жизнеспособности клеток нейробластомы и ингибирование их активность [78] Therapeutic action. Suppression of viability of neuroblastoma cells and inhibition of their activity [78]
miR-146b-5p	микроРНК обнаружена во внеклеточных везикулах НК-клеток microRNA has been identified in extracellular vesicles of NK cells	НК-клетки NK cells	Терапевтическое действие. Подавление пролиферации и миграции опухолевых клеток при лекарственно-устойчивом колоректальном раке и раке легких [115] Therapeutic action. Suppression of proliferation and migration of tumor cells in drug-resistant colorectal cancer and lung cancer [115]
miR-34a	микроРНК обнаружена в микровезикулах НК-клеток microRNA has been identified in microvesicles of NK cells	НК-клетки NK cells	Терапевтическое действие. Регуляция транскрипции генов, участвующих в онкогенезе, в частности PD-L1 [101] Therapeutic action. Regulation of transcription of genes involved in oncogenesis, in particular PD-L1 [101]
miR-335-5p	микроРНК обнаружена во внеклеточных везикулах microRNA has been identified in extracellular vesicles	Звездчатые клетки печени Hepatic stellate cells	Терапевтическое действие. Подавление пролиферации опухолевых клеток при гепатоцеллюлярной карциноме [99] Therapeutic action. Suppression of tumor cell proliferation in hepatocellular carcinoma [99]

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

микроРНК microRNA	Наличие в везикулах Presence in vesicles	Клетки-источник Source cells	Функции и/или возможности применения Functions and/or potential application
miR-145-5p	микроРНК обнаружена во внеклеточных везикулах microRNA has been identified in extracellular vesicles	Мезенхимальные стромальные клетки пуповины человека Human umbilical cord mesenchymal stem cells	Терапевтическое действие. Снижение роста и инвазивности опухолевых клеток при аденокарциноме поджелудочной железы [30] Therapeutic action. Reduced growth and invasiveness of tumor cells in pancreatic adenocarcinoma [30]
miR-145, miR-200c, miR-200b	микроРНК обнаружены во внеклеточных везикулах microRNAs have been identified in extracellular vesicles	Стволовые гепатоциты Hepatic stem cells	Терапевтическое действие. Подавление опухолевого роста клеток при почечно-клеточной карциноме [14] Therapeutic action. Suppression of tumor cell growth in renal cell carcinoma [14]
miR-159	микроРНК обнаружена в экзосомах моноцитов microRNA has been identified in exosomes of monocytes	Моноциты Monocytes	Терапевтическое действие. Подавление роста клеток рака молочной железы [43] Therapeutic action. Growth suppression of breast cancer cells [43]
miR-34a	микроРНК обнаружена во внеклеточных везикулах microRNA has been identified in extracellular vesicles	Клетки линий HL-60 и Kasumi-1 HL-60 and Kasumi-1 cell lines	Терапевтическое действие. Увеличение чувствительности клеток опухоли к темозоломиду [101] Therapeutic action. Increased sensitivity of tumor cells to temozolomide [101]
miR-3607-3p	микроРНК обнаружена в экзосомах НК-клеток microRNA has been identified in exosomes of NK cells	НК-клетки NK cells	Терапевтическое действие. Ингибирование пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток рака поджелудочной железы [91] Therapeutic action. Inhibition of proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer tumor cells [91]
miR-320b	микроРНК обнаружена в составе микровезикул тромбоцитов microRNA has been identified in microvesicles of platelets	Тромбоциты Platelets	Изменение фенотипических характеристик клеток. Снижение экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на клетках линии HMEC-1 [42] Changes in the phenotypic characteristics of cells. Decreased expression of ICAM-1 on HMEC-1 cells [42]
miR-142-3p	микроРНК обнаружена в составе микровезикул тромбоцитов microRNA has been identified in microvesicles of platelets	Тромбоциты Platelets	Изменение функциональных характеристик клеток. Индукция аномальной пролиферации эндотелиальных клеток [11] Changes in the functional characteristics of cells. Induction of abnormal proliferation of endothelial cells [11]

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

микроРНК microRNA	Наличие в везикулах Presence in vesicles	Клетки-источник Source cells	Функции и/или возможности применения Functions and/or potential application
miR-let-7a	микроРНК обнаружена в составе микровезикул тромбоцитов microRNA has been identified in microvesicles of platelets	Тромбоциты Platelets	Изменение функциональных характеристик клеток. Индукция образования эндотелиальных канальцев эндотелиальными клетками пупочной вены человека (HUVEC) [7] Changes in the functional characteristics of cells. Induction of endothelial tubule formation by HUVEC [7]
miR-223	микроРНК обнаружена в составе микровезикул тромбоцитов microRNA has been identified in microvesicles of platelets	Тромбоциты Platelets	Изменение функциональных характеристик клеток. Регуляция работы эндогенных эндотелиальных генов: FBXW7 и EFNA1; индукция апоптоза эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) [57] Changes in the functional characteristics of cells. Regulation of endogenous endothelial genes: FBXW7 and EFNA1; induction of apoptosis in HUVEC [57]
miR-181a	микроРНК обнаружена в составе микровезикул лимфоцитов microRNA has been identified in microvesicles of lymphocytes	Лимфоциты Lymphocytes	Изменение функциональных характеристик клеток. Антиангиогенный эффект [79] Changes in the functional characteristics of cells. Antiangiogenic effect [79]
miR-150	микроРНК обнаружена в составе микровезикул моноцитов microRNA has been identified in microvesicles of monocytes	Моноциты Monocytes	Изменение функциональных характеристик клеток: способствует васкуляризации атеросклеротических бляшек [112] Changes in the functional characteristics of cells. Induction of atherosclerotic plaque vascularization [112]
miR-96, miR-26a	микроРНК обнаружены в составе микровезикул тромбоцитов microRNAs have been identified in microvesicles of platelets	Тромбоциты Platelets	Изменение функциональных характеристик клеток: способствуют снижению миграции эндотелиальных клеток и ингибируют ангиогенез [114] Changes in the functional characteristics of cells. Reduced migration of endothelial cells and inhibition of angiogenesis [114]
miR-19	микроРНК обнаружена в составе микровезикул эндотелиальных клеток microRNA has been identified in microvesicles of endothelial cells	Эндотелиоциты Endothelial cells	Изменение функциональных характеристик клеток: способствуют снижению миграции эндотелиальных клеток и ингибируют ангиогенез [63] Changes in the functional characteristics of cells. Reduced migration of endothelial cells and inhibition of angiogenesis [63]

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

микроРНК microRNA	Наличие в везикулах Presence in vesicles	Клетки-источник Source cells	Функции и/или возможности применения Functions and/or potential application
miR-126-3p	микроРНК обнаружена в составе микровезикул эндотелиальных клеток microRNA has been identified in microvesicles of endothelial cells	Эндотелиоциты Endothelial cells	Терапевтическое действие, изменение функциональных характеристик клеток: способствует восстановлению эндотелия и ингибирует развитие атеросклероза [50] Therapeutic effect, changes in the functional characteristics of cells: promotes the repair of the endothelium and inhibits the development of atherosclerosis [50]
miR-146a-5p, miR-548e-5p	микроРНК обнаружены в плацентарных внеклеточных везикулах microRNAs have been identified in placental extracellular vesicles	Клетки плаценты Placental cells	Терапевтическое действие, оказывают противовоспалительное действие на клетки трофобласта и могут быть использованы для терапии преждевременных родов [106] Therapeutic action, anti-inflammatory effect on trophoblast cells and can be used for the treatment of preterm labor [106]
miR-133b	микроРНК обнаружена в плацентарных внеклеточных везикулах microRNA has been identified in placental extracellular vesicles	Клетки плаценты Placental cells	Индукция пролиферации, миграции и инвазии клеток трофобласта. Может быть использована для терапии преэклампсии [98] Induction of proliferation, migration and invasion of trophoblast cells, microRNA can be used to treat preeclampsia [98]
let-7a (miR-let-7a), miR-23a, miR-143 и miR-320a	микроРНК обнаружены в эндометриальных внеклеточных везикулах microRNAs have been identified in endometrial extracellular vesicles	Эутопический эндометрий Eutopic endometrium	Диагностика наружного генитального эндометриоза [53] Diagnosis of external genital endometriosis [53]
miR-30d5p, miR-16-5p и miR-27a-3p	микроРНК обнаружены во внеклеточных везикулах плазмы периферической крови microRNAs have been identified in extracellular vesicles of peripheral blood plasma	Клетки периферической крови Peripheral blood cells	Диагностика наружного генитального эндометриоза [53] Diagnosis of external genital endometriosis [53]
miR-22-3p и miR-320a	микроРНК обнаружены в экзосомах сыворотки периферической крови microRNAs have been identified in exosomes of peripheral blood serum	Клетки периферической крови Peripheral blood cells	Диагностика наружного генитального эндометриоза [111] Diagnosis of external genital endometriosis [111]

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

микроРНК microRNA	Наличие в везикулах Presence in vesicles	Клетки-источник Source cells	Функции и/или возможности применения Functions and/or potential application
miR-26b-5p, miR-215-5p и miR-6795-3p	микроРНК обнаружены в экзосомах плазмы периферической крови microRNAs have been identified in in exosomes of peripheral blood plasma	Клетки периферической крови Peripheral blood cells	Диагностика эндометриоза яичников [105] Diagnosis of ovarian endometriosis [105]
miR-214	Везикулы, обогащены микроРНК за счет трансфекции Vesicles enriched with miRNAs by transfection	Стромальные клетки эндометрия Stromal cells of the ectopic endometrium	Терапевтическое действие. Приводит к снижению сверхэкспрессии гена фактора роста соединительной ткани (CTGF), в результате происходит ингибирование фиброза, ассоциированного с эндометриозом [104] Therapeutic action. It leads to a decrease in the overexpression of the connective tissue growth factor (CTGF) gene, resulting in the inhibition of fibrosis associated with endometriosis [104]

микроРНК. Согласно данным литературы, микроРНК тромбоцитов, транспортируясь в сосудистые эндотелиальные клетки при помощи МВ тромбоцитов, оказывают влияние на их функциональную активность и способствуют участию эндотелиальных клеток в процессе воспаления [88]. Показано, что при гипертензии МВ тромбоцитов доставляют miR-142-3p в эндотелиальные клетки и тем самым усиливают их пролиферацию, воздействуя на мРНК Vcl-2-ассоциированного фактора транскрипции 1 (VCLAF1) [11]. Продемонстрирована способность везикулярной miR-223 тромбоцитов регулировать экспрессию генов (FBXW7 и EFNA1) в клетках линии HUVEC, путем дестабилизации мРНК или ингибирования инициации трансляции мРНК [57]. Предполагают, что МВ лимфоцитов за счет наличия в своем составе miR-181a подавляют пролиферативную активность эндотелиальных клеток [88], так как данная молекула вмешивается в сигнальную систему MAPK1/VEGF [107].

В большом числе исследований продемонстрирована возможность использования микроРНК, переносимых во внеклеточных везикулах, в диагностических и терапевтических целях [3, 76]. В обзоре Martignano и соавт., посвященном описанию возможных биомаркеров рака предстательной железы, сообщалось, что данная патология характеризовалась повышенным содержанием молекул miR-107, miR-574-3p, miR-183, miR-888, miR-100, miR-200b,

miR-375 miR-148a, miR-21, miR-204, miR-375 и сниженным уровнем miR-205, miR-214, miR-429, miR-1825 и miR-484 в экзосомах, выделенных из мочи [38, 70]. Исследователями установлено, что МВ моноцитов пациентов с атеросклерозом обогащены молекулой miR-150, участвующей в регуляции миграционной активности эндотелиоцитов, предполагается роль данной молекулы в высокой васкуляризации атеросклеротических бляшек [112].

Многими исследователями показано, что везикулярные микроРНК имеют большой потенциал для лечения онкологических заболеваний. Например, молекулы miR-335-5p, действуя на гены-мишени, подавляют рост гепатоцеллюлярной карциномы благодаря уменьшению пролиферации ее клеток и усилению апоптоза [99]. В то время как везикулы, содержащие miR-145-5p, уменьшают рост и инвазивность аденокарциномы поджелудочной железы за счет снижения содержания мРНК гена SMAD3 [30]. В случае почечно-клеточной карциномы отмечено уменьшение темпа опухолевого роста под влиянием везикулярных микроРНК на экспрессию целого ряда генов: miR-145 (EGFR и MMP1), miR-200c (ZEB2), miR-200b (MMP1) [14]. Также отмечено угнетение опухолевого роста клеток рака молочной железы в результате использования везикул, содержащих miR-159 [43]. Li и соавт. удалось снизить пролиферацию и миграцию клеток рака эндометрия с помощью miR-302a [41]. Помимо

подавления опухолевого роста, везикулярные микроРНК могут изменять чувствительность пораженных клеток к химиопрепаратам [3, 76]. На модели глиобластомы продемонстрировано, что везикулы, нагруженные miR-34a, увеличивают чувствительность клеток опухоли к темозоломиду [97].

Большим потенциалом в лечении онкологических заболеваний обладают везикулы, образованные естественными киллерами. Показано, что внеклеточные везикулы НК-клеток обладают цитотоксическим потенциалом за счет их внутреннего содержимого и молекул, экспрессируемых на их поверхности [89, 117]. В литературе имеются данные, что цитолитическая противоопухолевая активность везикул НК-клеток может быть обусловлена наличием в их внутреннем содержимом молекул микроРНК, которые доставляются в микроокружение опухоли с помощью внеклеточных везикул и воздействуют на опухолевые клетки-реципиенты с помощью разных механизмов [20]. Показано, что экзосомы НК-клеток содержат микроРНК miR-186, которая, вероятно, является опухолевым супрессором. В экспериментах *in silico* было показано, что данная микроРНК способна ингибировать активность генов киназы Аурого А (AURKA) и N-мус (MYCN), ответственных за жизнеспособность клеток нейробластомы [78]. Также имеются данные, что miR-186-5p способна регулировать компоненты TGF-сигнального пути: TGFBR1, TGFBR2, SMAD2, SMAD3 и блокировать TGF-зависимую супрессию иммунного ответа при нейробластоме [78]. Установлено, что использование молекулы miR-146-5p, содержащейся в везикулах НК-клеток, приводит к подавлению пролиферации и миграции опухолевых клеток легкого [62]. В экспериментах *in vitro* с использованием клеток немелкоклеточного рака легкого линии H1299 было показано, что трансфекция клеток данной клеточной линии miR-146-5p приводила к снижению их пролиферации через 48 и 72 часа по сравнению с контролем [62]. При совместном культивировании экзосом НК-клеток с клетками рака поджелудочной железы линий Mia PaCa-2 и PANC-1 в условиях *in vitro* и *in vivo* было показано ингибирование пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток, исследователи связывают полученный результат с действием miR-3607-3p, содержащейся в везикулах НК-клеток [91]. Имеются данные, что молекула miR-3607-3p ингибирует продукцию IL-26 на уровне мРНК, а данный цитокин способствует пролиферации и выживанию опухолевых клеток [91]. Имеются предположения, что молекула miR-34a, обнаруженная в составе содержимого МВ естественных киллеров, модулирует транскрипцию генов, участвующих в

онкогенезе. В исследовании Wang X. и соавт. на клетках острого миелоидного лейкоза отмечена обратная корреляция экспрессии онкогена PD-L1 (programmed death-ligand 1) и молекулы miR-34a. Высокое содержание miR-34a в клетках линий HL-60 и Kasumi-1 приводило к блокировке экспрессии гена PD-L1, а также приводила к снижению уровня PD-L1 на поверхности клеток. Авторы исследования предполагают, что miR-34a ингибирует активность гена PD-L1 [101].

В последние несколько лет опубликованы работы, в которых продемонстрирована возможность использования микроРНК, переносимых во внеклеточных везикулах, для терапии осложнений беременности. В работе Yang и соавт. (2019) продемонстрировано, что везикулярные микроРНК miR-146a-5p и miR-548e-5p оказывают противовоспалительное действие на клетки трофобласта и могут быть использованы для терапии преждевременных родов [106]. Wang и соавт. (2020) сообщили, что молекулы miR-133b стимулируют пролиферацию, миграцию и инвазию клеток трофобласта за счет снижения уровня мРНК гена SGK1 (serine/threonine kinase 1), продукт которого может играть важную роль в патогенезе преэклампсии. Действительно, оказалось, что содержание SGK1 повышено в образцах плаценты от женщин с этим осложнением беременности. На основе проведенного исследования, авторы сделали вывод, что везикулы, нагруженные miR-133b, могут быть использованы для терапии преэклампсии [98].

Также в настоящее время активно изучается роль как везикул, так и микроРНК в диагностике и терапии гинекологических заболеваний, в частности наружного генитального эндометриоза (НГЭ) — заболевания, для которого так и не обнаружены маркерные молекулы [1, 93]. Khalaj K. и соавт. с помощью NGS-технологии проведено масштабное исследование профиля РНК внеклеточных везикул, выделенных из эктопического и эутопического эндометрия, перитонеальной жидкости и плазмы крови женщин больных эндометриозом III-IV стадий и здоровых фертильных женщин. Авторами исследования обнаружены уникальные микроРНК во внеклеточных везикулах плазмы и клетках эктопического и эутопического эндометрия женщин больных эндометриозом и не обнаружены в везикулах контрольной группы [53]. Авторы установили, что везикулы эутопического эндометрия больных женщин по сравнению со здоровыми содержали молекулы let-7a (miR-let-7a), miR-23a, miR-143и miR-320a, при этом везикулы плазмы крови женщин с НГЭ содержали молекулы miR-30d5p, miR-16-5p и miR-27a-3p [53]. Zhang и соавт. было показано, что по сравнению со здоровыми женщинами, у

пациенток с эндометриозом в сыворотке крови значительно повышено содержание экзосомальных микроРНК miR-22-3p и miR-320a, авторы предполагают, что данные молекулы могут быть использованы для диагностики эндометриоза [111].

Wu и соавт. был исследован профиль микроРНК в экзосомах, выделенных из плазмы крови женщин с эндометриозом яичников на различных стадиях, и женщин контрольной группы, проходивших обследование в связи с лечением доброкачественной тератомы или кист яичников [105]. Исследователями было продемонстрировано различие в содержании молекул miR-26b-5p, miR-215-5p и miR-6795-3p в экзосомах плазмы женщин больных эндометриозом и женщин контрольной группы, также уровень данных молекул коррелировал по степени тяжести заболевания. Для молекул miR-26b-5p и miR-215-5p было установлено значительное снижение содержания в экзосомах у пациенток с эндометриозом, и еще более значительное снижение у пациенток на III-IV стадиях эндометриоза по сравнению с I-II стадиями. Авторы исследования с использованием программы TargetScan 7.2 установили, что мишенью для miR-26b-5p может являться мРНК гена PTEN, кодирующего гомолог фосфатазы и тензина. Данный ген вовлечен в такие биологические процессы как пролиферация, миграция и инвазия клеток, апоптоз. Также имеются данные о низкой экспрессии PTEN в ткани эндометрия *in situ* у пациенток с эндометриозом, экспрессия PTEN коррелирует с инвазивностью эпителия эндометриальной железы *in situ*. Продукт гена PTEN может действовать на сигнальные пути PI3K/AKT, и тем самым ингибировать ангиогенез и снижать продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Поэтому авторы исследования предполагают, что низкое содержание экзосомальной miR-26b-5p в сыворотке у пациентов с эндометриозом может приводить к снижению экспрессии целевого гена PTEN. Это может ослабить блокировку сигнального пути PI3K/AKT, тем самым способствовать ангиогенезу, который в свою очередь обеспечивает питание и имплантацию эктопического эндометрия, способствует выживанию и росту эктопического эндометрия и прогрессированию эндометриоза. Мишенью для miR-215-5p может являться мРНК гена хемокина CXCL2, который обладает хемотаксическим действием на нейтрофилы и участвует в стимулировании ангиогенеза и воспалении. Показан высокий уровень содержания данного хемокина в перитонеальной жидкости. Авторы предполагают, что за счет воздействия miR-215-5p происходит аномальная продукция хемокина, что в свою очередь может способство-

вать развитию эндометриоза в связи с индукцией местной воспалительной реакции в брюшной полости и изменения ее микроокружения. Для молекулы miR-6795-3p было установлено повышение уровня в экзосомах у пациенток с эндометриозом, однако механизм ее действия в настоящее время неизвестен [105]. Таким образом, авторы исследования предполагают, что молекулы miR-26b-5p, miR-215-5p и miR-6795-3p могут выступать маркерными молекулами для диагностики эндометриоза яичников и определения тяжести заболевания [105].

В литературе имеются данные о терапевтическом действии везикулярных микроРНК в отношении эндометриоза. В модели эндометриоза с использованием бестимусных мышей было показано, что внутривнутрибрюшинное инъекционное введение мышам экзосом, выделенных из стромальных клеток эктопического эндометрия человека и обогащенных путем трансфекции миметиками miR-214, приводило к снижению фиброза. Как предполагают авторы, использование miR-214 приводит к снижению сверхэкспрессии гена фактора роста соединительной ткани (CTGF), за счет чего происходит ингибирование фиброза, ассоциированного с эндометриозом [104].

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, эффекты от использования везикулярных микроРНК как в диагностике, так и в терапии не однозначны, их применение в клинической практике требует проведения дополнительных исследований. Все это в настоящее время обуславливает повышенный интерес исследователей к изучению состава микроРНК в различных типах клеток и в секретируемых ими везикулах, механизмов упаковки и сортировки микроРНК в везикулы, а также процессов обмена микроРНК между клетками посредством везикул.

Заключение

Суммируя приведенные выше данные литературы, можно отметить, что везикулы являются важнейшим звеном межклеточных коммуникаций, которые способны транспортировать между клетками различные БАВ и генетический материал, в том числе молекулы микроРНК. Везикулы опосредуют устойчивость микроРНК к РНКазам и их стабильность во внеклеточной среде, тем самым делая микроРНК доступными для идентификации в определенных биологических жидкостях. Это в свою очередь дает возможность использовать везикулярные микроРНК и везикулы, содержащие их, в качестве диагностических маркеров патологий. Возможность транспортировки в клетки при помощи везикул молекул микроРНК, являющихся регуляторными

молекулами и влияющими на функциональные характеристики клеток, позволяет рассматривать везикулы в качестве неких функциональных «биологических контейнеров» для доставки молекул клеткам и регуляций их свойств. Это может быть использовано для модулирования функциональной активности клеток и применяться для

терапии заболеваний. В связи с этим, изучение функциональных характеристик везикул, а также их содержимого, включая молекулы микроРНК, является весьма многообещающим направлением, как с точки зрения диагностики и терапии патологий, так и возможного средства доставки молекул в клетки.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции, 2015. Т. 21, № 2. С. 66-77. [Adamyan L.V., Aznaurova Ya.B. Molecular aspects of endometriosis. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*, 2015, Vol. 21, no. 2, pp. 66-77. (In Russ.)]
2. Баулина Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления // Acta Naturae (русскоязычная версия), 2016. Т. 8, № 1 (28). С. 23-26. [Baulina N.M., Kulakova O.G., Favorova O.O. *Acta Naturae = Acta Naturae (Russian version)*, 2016, Vol. 8, no. 1 (28), pp. 23-26. (In Russ.)]
3. Великонивцев Ф.С., Головкин А.С. Терапия внеклеточными везикулами: возможности, механизмы и перспективы применения // Российский кардиологический журнал, 2020. Т. 25, № 10. С. 4081. [Velikonivtsev F.S., Golovkin A.S. Extracellular vesicles therapy: opportunities, mechanisms and perspectives. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2020, Vol. 25, no. 10, 4081. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2020-4081.
4. Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Малые некодирующие РНК как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии // Бюллетень сибирской медицины, 2016. Т. 15, № 2. С. 112-126. [Tiguntsev V.V., Ivanova S.A., Serebrov V.Yu., Buhareva M.B. Small noncoding RNA as perspective biomarkers: biogenesis and therapeutic strategies. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2016, Vol. 15, no. 2, pp. 112-126. (In Russ.)]
5. Хальчинский С.Е., Комов В.П., Насырова Р.Ф., Иванов М.В. Нарушения регуляции микроРНК при психических и неврологических расстройствах // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева, 2014. № 4. С. 23-29. [Khalchitsky S.E., Komov V.P., Nasyrova R.F., Ivanov M.V. Violations of microRNA regulation at mental and neurologic disorders. *Obozreniye psikhatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*, 2014, no. 4, pp. 23-29. (In Russ.)]
6. Abels E.R., Breakefield X.O. Introduction to Extracellular Vesicles: Biogenesis, RNA Cargo Selection, Content, Release, and Uptake. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 2016, Vol. 36, no. 3, pp. 301-312.
7. Anene C., Graham A.M., Boyne J., Roberts W. Platelet microparticle delivered microRNA-Let-7a promotes the angiogenic switch. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2018, Vol. 1864, no. 8, pp. 2633-2643.
8. Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis. *Circ. Res.*, 2012, Vol. 110, no. 2, pp. 356-369.
9. Arunachalam S.R., Tang K.D., Punyadeera C. Isolation and Quantification of MicroRNAs from Human Saliva. *Methods Mol. Biol.*, 2019, Vol. 2054, pp. 105-114.
10. Arunkumar G., Deva Magendhra Rao A.K., Manikandan M., Prasanna Srinivasa Rao H., Subbiah S., Ilangovan R., Murugan A.K., Munirajan A.K. Dysregulation of miR-200 family microRNAs and epithelial-mesenchymal transition markers in oral squamous cell carcinoma. *Oncol. Lett.*, 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 649-657.
11. Bao H., Chen Y.X., Huang K., Zhuang F., Bao M., Han Y., Chen X.H., Shi Q., Yao Q.P., Qi Y.X. Platelet-derived microparticles promote endothelial cell proliferation in hypertension via miR-142-3p. *FASEB J.*, 2018, Vol. 32, no. 7, pp. 3912-3923.
12. Bernimoulin M., Waters E.K., Foy M., Steele B.M., Sullivan M., Falet H., Walsh M.T., Barteneva N., Geng J.G., Hartwig J.H., Maguire P.B., Wagner D.D. Differential stimulation of monocytic cells results in distinct populations of microparticles. *J. Thromb. Haemost.*, 2009, Vol. 7, no. 6, pp. 1019-1028.
13. Brase J.C., Johannes M., Schlomm T., Falth M., Haese A., Steuber T., Beissbarth T., Kuner R., Sultmann H. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int. J. Cancer*, 2011, Vol. 128, no. 3, pp. 608-616.
14. Brossa A., Fonsato V., Grange C., Tritta S., Tapparo M., Calvetti R., Cedrino M., Fallo S., Gontero P., Camussi G., Bussolati B. Extracellular vesicles from human liver stem cells inhibit renal cancer stem cell-derived tumor growth *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Cancer*, 2020, Vol. 147, no. 6, pp. 1694-1706.
15. Burger D., Schock S., Thompson C.S., Montezano A.C., Hakim A.M., Touyz R.M. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2013, Vol. 124, no. 7, pp. 423-441.
16. Burnier L., Fontana P., Kwak B.R., Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb. Haemost.*, 2009, Vol. 101, no. 3, pp. 439-451.
17. Cao D.D., Li L., Chan W.Y. MicroRNAs: key regulators in the central nervous system and their implication in neurological diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, no. 6, 842. doi: 10.3390/ijms17060842.

18. Carney M.C., Tarasiuk A., di Angelo S.L., Silveyra P., Podany A., Birch L.L., Paul I.M., Kelleher S., Hicks S.D. Metabolism-related microRNAs in maternal breast milk are influenced by premature delivery. *Pediatr. Res.*, 2017, Vol. 82, no. 2, pp. 226-236.
19. Chen D.B., Wang W. Human placental microRNAs and preeclampsia. *Biol. Reprod.*, 2013, Vol. 88, no. 5, 130. doi: 10.1095/biolreprod.113.107805.
20. Cochran A.M., Kornbluth J. Extracellular vesicles from the human natural killer cell line NK3.3 have broad and potent anti-tumor activity. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, Vol. 9, 698639. doi: 10.3389/fcell.2021.698639.
21. Cocucci E., Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles. *Trends Cell Biol.*, 2015, Vol. 25, no. 6, pp. 364-372.
22. Cocucci E., Racchetti G., Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol.*, 2009, Vol. 19, no. 2, pp. 43-51.
23. Costa Verdera H., Gitz-Francois J.J., Schiffelers R.M., Vader P. Cellular uptake of extracellular vesicles is mediated by clathrin-independent endocytosis and macropinocytosis. *J. Control Release*, 2017, Vol. 266, pp. 100-108.
24. Crompton E., van Damme M., Duvillier H., Pieters K., Vermeesch M., Perez-Morga D., Meuleman N., Mineur P., Bron D., Lagneaux L., Stamatopoulos B. Avoiding false positive antigen detection by flow cytometry on blood cell derived microparticles: the importance of an appropriate negative control. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 5, e0127209. doi: 10.1371/journal.pone.0127209.
25. d'Alessandra Y., Devanna P., Limana F., Straino S., di Carlo A., Brambilla P.G., Rubino M., Carena M.C., Spazzafumo L., de Simone M., Micheli B., Biglioli P., Achilli F., Martelli F., Maggiolini S., Marenzi G., Pompilio G., Capogrossi M.C. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2010, Vol. 31, no. 22, pp. 2765-2773.
26. d'Souza-Schorey C., Clancy J.W. Tumor-derived microvesicles: shedding light on novel microenvironment modulators and prospective cancer biomarkers. *Genes Dev.*, 2012, Vol. 26, no. 12, pp. 1287-1299.
27. de Mattei M., Grassilli S., Pellati A., Brugnoli F., de Marchi E., Contartese D., Bertagnolo V. Pulsed electromagnetic fields modulate miRNAs during osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells: a possible role in the osteogenic-angiogenic coupling. *Stem Cell Rev. Rep.*, 2020, Vol. 16, no. 5, pp. 1005-1012.
28. Desrochers L.M., Antonyak M.A., Cerione R.A. Extracellular vesicles: satellites of information transfer in cancer and stem cell biology. *Dev. Cell*, 2016, Vol. 37, no. 4, pp. 301-309.
29. Devor E., Santillan D., Scroggins S., Warriar A., Santillan M. Trimester-specific plasma exosome microRNA expression profiles in preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2020, Vol. 33, no. 18, pp. 3116-3124.
30. Ding Y., Cao F., Sun H., Wang Y., Liu S., Wu Y., Cui Q., Mei W., Li F. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stromal cells deliver exogenous miR-145-5p to inhibit pancreatic ductal adenocarcinoma progression. *Cancer Lett.*, 2019, Vol. 442, pp. 351-361.
31. Distler J.H., Huber L.C., Gay S., Distler O., Pisetsky D.S. Microparticles as mediators of cellular cross-talk in inflammatory disease. *Autoimmunity*, 2006, Vol. 39, no. 8, pp. 683-690.
32. Doroszkiewicz J., Groblewska M., Mroczko B. Molecular biomarkers and their implications for the early diagnosis of selected neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 9, 4610. doi: 10.3390/ijms23094610.
33. Eiring A.M., Harb J.G., Neviani P., Garton C., Oaks J.J., Spizzo R., Liu S., Schwind S., Santhanam R., Hickey C.J., Becker H., Chandler J.C., Andino R., Cortes J., Hokland P., Huettner C.S., Bhatia R., Roy D.C., Liebhaber S.A., Caligiuri M.A., Marcucci G., Garzon R., Croce C.M., Calin G.A., Perrotti D. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 5, pp. 652-665.
34. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.*, 2007, Vol. 35, no. 4, pp. 495-516.
35. Fabbri M., Paone A., Calore F., Galli R., Gaudio E., Santhanam R., Lovat F., Fadda P., Mao C., Nuovo G.J., Zanesi N., Crawford M., Ozer G.H., Wernicke D., Alder H., Caligiuri M.A., Nana-Sinkam P., Perrotti D., Croce C.M. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2012, Vol. 109, no. 31, pp. E2110-E2116.
36. Feng Y., Li J., Zhang Y. Chemical knockdown of MicroRNA with Small-Molecule Chimeras. *Chembiochem*, 2020, Vol. 21, no. 22, pp. 3180-3185.
37. Fu G., Brkic J., Hayder H., Peng C. MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, Vol. 14, no. 3, pp. 5519-5544.
38. Fujita K., Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int. J. Urol.*, 2018, Vol. 25, no. 9, pp. 770-779.
39. Gallo A., Tandon M., Alevizos I., Illei G.G. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 3, e30679. doi: 10.1371/journal.pone.0030679.
40. Gangoda L., Boukouris S., Liem M., Kalra H., Mathivanan S. Extracellular vesicles including exosomes are mediators of signal transduction: are they protective or pathogenic? *Proteomics*, 2015, Vol. 15, no. 2-3, pp. 260-271.
41. Gheyntchi E., Madjd Z., Janani L., Rasti A., Ghods R., Atyabi F., Asadi-Lari M.H., Babashah S. Exosomal microRNAs as potential circulating biomarkers in gastrointestinal tract cancers: a systematic review protocol. *Syst. Rev.*, 2017, Vol. 6, no. 1, 228. doi: 10.1186/s13643-017-0624-2.
42. Gidlöf O., van der Brug M., Ohman J., Gilje P., Olde B., Wahlestedt C., Erlinge D. Platelets activated during myocardial infarction release functional miRNA, which can be taken up by endothelial cells and regulate ICAM1 expression. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 19, pp. 3908-3917, s1-26.

43. Gong C., Tian J., Wang Z., Gao Y., Wu X., Ding X., Qiang L., Li G., Han Z., Yuan Y., Gao S. Functional exosome-mediated co-delivery of doxorubicin and hydrophobically modified microRNA 159 for triple-negative breast cancer therapy. *J. Nanobiotechnology*, 2019, Vol. 17, no. 1, 93. doi: 10.1186/s12951-019-0526-7.
44. Goto T., Fujiya M., Konishi H., Sasajima J., Fujibayashi S., Hayashi A., Utsumi T., Sato H., Iwama T., Ijiri M., Sakatani A., Tanaka K., Nomura Y., Ueno N., Kashima S., Moriichi K., Mizukami Y., Kohgo Y., Okumura T. An elevated expression of serum exosomal microRNA-191, -21, -451a of pancreatic neoplasm is considered to be efficient diagnostic marker. *BMC Cancer*, 2018, Vol. 18, no. 1, 116. doi: 10.1186/s12885-018-4006-5.
45. Gunel T., Zeybek Y.G., Akcakaya P., Kalelioglu I., Benian A., Ermis H., Aydinli K. Serum microRNA expression in pregnancies with preeclampsia. *Genet. Mol. Res.*, 2011, Vol. 10, no. 4, pp. 4034-4040.
46. Gyorgy B., Szabo T.G., Pasztoi M., Pal Z., Misjak P., Aradi B., Laszlo V., Pallinger E., Pap E., Kittel A., Nagy G., Falus A., Buzas E.I. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, no. 16, pp. 2667-2688.
47. Henderson M.C., Azorsa D.O. The genomic and proteomic content of cancer cell-derived exosomes. *Front. Oncol.*, 2012, Vol. 2, 38. doi: 10.3389/fonc.2012.00038.
48. Hessvik N.P., Llorente A. Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2018, Vol. 75, no. 2, pp. 193-208.
49. Hosseinpour S., He Y., Nanda A., Ye Q. MicroRNAs involved in the regulation of angiogenesis in bone regeneration. *Calcif. Tissue Int.*, 2019, Vol. 105, no. 3, pp. 223-238.
50. Jansen F., Stumpf T., Proebsting S., Franklin B.S., Wenzel D., Pfeifer P., Flender A., Schmitz T., Yang X., Fleischmann B.K., Nickenig G., Werner N. Intercellular transfer of miR-126-3p by endothelial microparticles reduces vascular smooth muscle cell proliferation and limits neointima formation by inhibiting LRP6. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2017, Vol. 104, pp. 43-52.
51. Johnson B.L., III, Kuethe J.W., Caldwell C.C. Neutrophil derived microvesicles: emerging role of a key mediator to the immune response. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2014, Vol. 14, no. 3, pp. 210-217.
52. Kanada M., Bachmann M.H., Hardy J.W., Frimannson D.O., Bronsart L., Wang A., Sylvester M.D., Schmidt T.L., Kaspar R.L., Butte M.J., Matin A.C., Contag C.H. Differential fates of biomolecules delivered to target cells via extracellular vesicles. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2015, Vol. 112, no. 12, pp. E1433-E1442.
53. Khalaj K., Miller J.E., Lingegowda H., Fazleabas A.T., Young S.L., Lessey B.A., Koti M., Tayade C. Extracellular vesicles from endometriosis patients are characterized by a unique miRNA-lncRNA signature. *JCI Insight*, 2019, Vol. 4, no. 18, e128846. doi: 10.1172/jci.insight.128846.
54. Komuro H., Kawai-Harada Y., Aminova S., Pascual N., Malik A., Contag C.H., Harada M. Engineering extracellular vesicles to target pancreatic tissue *in vivo*. *Nanotheranostics*, 2021, Vol. 5, no. 4, pp. 378-390.
55. Kumari P., Syed S.A., Wahid M., Qureshi M.A., Kumar R. Expression of miR-31 in saliva-liquid biopsy in patients with oral squamous cell carcinoma. *J. Taibah Univ. Med. Sci.*, 2021, Vol. 16, no. 5, pp. 733-739.
56. Kuwabara Y., Ono K., Horie T., Nishi H., Nagao K., Kinoshita M., Watanabe S., Baba O., Kojima Y., Shizuta S., Imai M., Tamura T., Kita T., Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2011, Vol. 4, no. 4, pp. 446-454.
57. Laffont B., Corduan A., Plé H., Duchez A.C., Cloutier N., Boilard E., Provost P. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2•microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood*, 2013, Vol. 122, no. 2, pp. 253-261.
58. Latifkar A., Hur Y.H., Sanchez J.C., Cerione R.A., Antonyak M.A. New insights into extracellular vesicle biogenesis and function. *J. Cell Sci.*, 2019, Vol. 132, no. 13, jcs222406. doi: 10.1242/jcs.222406.
59. Lee T.H., D'Asti E., Magnus N., Al-Nedawi K., Meehan B., Rak J. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer – the emerging science of cellular ‘debris’. *Semin. Immunopathol.*, 2011, Vol. 33, no. 5, pp. 455-467.
60. Leroyer A.S., Rautou P.E., Silvestre J.S., Castier Y., Leseche G., Devue C., Duriez M., Brandes R.P., Lutgens E., Tedgui A., Boulanger C.M. CD40 ligand+ microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, Vol. 52, no. 16, pp. 1302-1311.
61. Li T., Leong M.H., Harms B., Kennedy G., Chen L. MicroRNA-21 as a potential colon and rectal cancer biomarker. *World J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 19, no. 34, pp. 5615-5621.
62. Li Y., Zhang H., Dong Y., Fan Y., Li Y., Zhao C., Wang C., Liu J., Li X., Dong M., Liu H., Chen J. MiR-146b-5p functions as a suppressor miRNA and prognosis predictor in non-small cell lung cancer. *J. Cancer*, 2017, Vol. 8, no. 9, pp. 1704-1716.
63. Liang H.Z., Li S.F., Zhang F., Wu M.Y., Li C.L., Song J.X., Lee C., Chen H. Effect of endothelial microparticles induced by Hypoxia on migration and angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by delivering MicroRNA-19b. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2018, Vol. 131, no. 22, pp. 2726-2733.
64. Liu C.J., Lin S.C., Yang C.C., Cheng H.W., Chang K.W. Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2012, Vol. 34, no. 2, pp. 219-224.
65. Liu Y., Song J.W., Lin J.Y., Miao R., Zhong J.C. Roles of MicroRNA-122 in Cardiovascular Fibrosis and Related Diseases. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2020, Vol. 20, no. 5, pp. 463-473.
66. Lönnerdal B. Human Milk MicroRNAs/Exosomes: Composition and Biological Effects. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.*, 2019, Vol. 90, pp. 83-92.

67. Lv Y., Lu C., Ji X., Miao Z., Long W., Ding H., Lv M. Roles of microRNAs in preeclampsia. *J. Cell. Physiol.*, 2019, Vol. 234, no. 2, pp. 1052-1061.
68. Lycoudi A., Mavreli D., Mavrou A., Papantoniou N., Kolialexi A. miRNAs in pregnancy-related complications. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2015, Vol. 15, no. 8, pp. 999-1010.
69. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: a master regulator of inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019, Vol. 39, no. 6, pp. 321-330.
70. Martignano F., Rossi L., Maugeri A., Gallà V., Conteduca V., de Giorgi U., Casadio V., Schepisi G. Urinary RNA-based biomarkers for prostate cancer detection. *Clin. Chim. Acta*, 2017, Vol. 473, pp. 96-105.
71. Mathivanan S., Ji H., Simpson R.J. Exosomes: Extracellular organelles important in intercellular communication. *J. Proteomics*, 2010, Vol. 73, no. 10, pp. 1907-1920.
72. Menon R., Debnath C., Lai A., Guanzon D., Bhatnagar S., Kshetrapal P.K., Sheller-Miller S., Salomon C., Garbhini Study T. Circulating Exosomal miRNA Profile During Term and Preterm Birth Pregnancies: A Longitudinal Study. *Endocrinology*, 2019, Vol. 160, no. 2, pp. 249-275.
73. Momen-Heravi F., Trachtenberg A.J., Kuo W.P., Cheng Y.S. Genomewide Study of Salivary MicroRNAs for Detection of Oral Cancer. *J. Dent. Res.*, 2014, Vol. 93, no. 7 Suppl., pp. 86s-93s.
74. Mouillet J.F., Ouyang Y., Coyne C.B., Sadovsky Y. MicroRNAs in placental health and disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015, Vol. 213, no. 4 Suppl., pp. S163-S172.
75. Mulcahy L.A., Pink R.C., Carter D.R. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J. Extracell. Vesicles*, 2014, 3. doi: 10.3402/jev.v3.24641.
76. Munir J., Yoon J.K., Ryu S. Therapeutic miRNA-Enriched Extracellular Vesicles: Current Approaches and Future Prospects. *Cells*, 2020, Vol. 9, no 10, 2271. doi: 10.3390/cells9102271.
77. Nakanishi K. Anatomy of RISC: how do small RNAs and chaperones activate Argonaute proteins? *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, 2016, Vol. 7, no. 5, pp. 637-660.
78. Neviani P., Wise P.M., Murtadha M., Liu C.W., Wu C.H., Jong A.Y., Seeger R.C., Fabbri M. Natural killer-derived exosomal mir-186 inhibits neuroblastoma growth and immune escape mechanisms. *Cancer Res.*, 2019, Vol. 79, no. 6, pp. 1151-1164.
79. Pan Y., Liang H., Liu H., Li D., Chen 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, Vol. 192, no. 1, pp. 437-446.
80. Poirier C., Desgagne V., Guerin R., Bouchard L. MicroRNAs in pregnancy and gestational diabetes mellitus: emerging role in maternal metabolic regulation. *Curr. Diab. Rep.*, 2017, Vol. 17, no. 5, 35. doi: 10.1007/s11892-017-0856-5.
81. Ratajczak J., Miekus K., Kucia M., Zhang J., Reca R., Dvorak P., Ratajczak M.Z. Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery. *Leukemia*, 2006, Vol. 20, no. 5, pp. 847-856.
82. Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak M.Z. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia*, 2006, Vol. 20, no. 9, pp. 1487-1495.
83. Roberts C.T., Jr., Kurre P. Vesicle trafficking and RNA transfer add complexity and connectivity to cell-cell communication. *Cancer Res.*, 2013, Vol. 73, no. 11, pp. 3200-3205.
84. Samsonov R., Shtam T., Burdakov V., Glotov A., Tsyrlina E., Berstein L., Nosov A., Evtushenko V., Filatov M., Malek A. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: Application for prostate cancer diagnostic. *Prostate*, 2016, Vol. 76, no. 1, pp. 68-79.
85. Schulte C., Molz S., Appelbaum S., Karakas M., Ojeda F., Lau D.M., Hartmann T., Lackner K.J., Westermann D., Schnabel R.B., Blankenberg S., Zeller T. miRNA-197 and miRNA-223 predict cardiovascular death in a cohort of patients with symptomatic coronary artery disease. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 12, e0145930. doi: 10.1371/journal.pone.0145930.
86. Sedgwick A.E., D'Souza-Schorey C. The biology of extracellular microvesicles. *Traffic*, 2018, Vol. 19, no. 5, pp. 319-327.
87. Semenov D.V., Baryakin D.N., Brenner E.V., Kurilshikov A.M., Vasiliev G.V., Bryzgalov L.A., Chikova E.D., Filippova J.A., Kuligina E.V., Richter V.A. Unbiased approach to profile the variety of small non-coding RNA of human blood plasma with massively parallel sequencing technology. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2012, Vol. 12, Suppl. 1, pp. S43-S51.
88. Shu Z., Tan J., Miao Y., Zhang Q. The role of microvesicles containing microRNAs in vascular endothelial dysfunction. *J. Cell. Mol. Med.*, 2019, Vol. 23, no. 12, pp. 7933-7945.
89. Sokolov D.I., Markova K.L., Mikhailova V.A., Vyazmina L.P., Milyutina Yu.P., Kozyreva A.R., Zhdanova A.A., Malygina D.A., Onokhin K.V., Ivanova A.N., Korenevsky A.V., Selkov S.A. Phenotypic and functional characteristics of microvesicles produced by natural killer cells. *Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 669-688. doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-669-688.
90. Sokolov D.I., Ovchinnikova O.M., Korenkov D.A., Viknyanschuk A.N., Benken K.A., Onokhin K.V., Selkov S.A. Influence of peripheral blood microparticles of pregnant women with preeclampsia on the phenotype of monocytes. *Transl. Res.*, 2014, Vol. 170, pp. 112-123.

91. Sun H., Shi K., Qi K., Kong H., Zhang J., Dai S., Ye W., Deng T., He Q., Zhou M. Natural killer cell-derived exosomal miR-3607-3p Inhibits Pancreatic Cancer Progression by Targeting IL-26. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2819. doi: 10.3389/fimmu.2019.02819.
92. Svensson K.J., Christianson H.C., Wittrup A., Bourseau-Guilmain E., Lindqvist E., Svensson L.M., Morgelin M., Belting M. Exosome uptake depends on ERK1/2-heat shock protein 27 signaling and lipid Raft-mediated endocytosis negatively regulated by caveolin-1. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 24, pp. 17713-17724.
93. Symons L.K., Miller J.E., Kay V.R., Marks R.M., Liblik K., Koti M., Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol. Med.*, 2018, Vol. 24, no. 9, pp. 748-762.
94. Todorova D., Simoncini S., Lacroix R., Sabatier F., Dignat-George F. Extracellular Vesicles in Angiogenesis. *Circ. Res.*, 2017, Vol. 120, no. 10, pp. 1658-1673.
95. Ura B., Feriotto G., Monasta L., Bilel S., Zweyer M., Celeghini C. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2014, Vol. 53, no. 2, pp. 232-234.
96. Waldenstrom A., Genneback N., Hellman U., Ronquist G. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 4, e34653. doi: 10.1371/journal.pone.0034653.
97. Wang B., Wu Z.H., Lou P.Y., Chai C., Han S.Y., Ning J.F., Li M. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted exosomes overexpressing microRNA-34a ameliorate glioblastoma development via down-regulating MYCN. *Cell. Oncol. (Dordr.)*, 2019, Vol. 42, no. 6, pp. 783-799.
98. Wang D., Na Q., Song G.Y., Wang L. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosome-mediated transfer of microRNA-133b boosts trophoblast cell proliferation, migration and invasion in preeclampsia by restricting SGK1. *Cell Cycle*, 2020, Vol. 19, no. 15, pp. 1869-1883.
99. Wang F., Li L., Piontek K., Sakaguchi M., Selaru F.M. Exosome miR-335 as a novel therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2018, Vol. 67, no. 3, pp. 940-954.
100. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T., Li Q., Li Y., He J., Qin Y.W., Jing Q. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur. Heart J.*, 2010, Vol. 31, no. 6, pp. 659-666.
101. Wang X., Li J., Dong K., Lin F., Long M., Ouyang Y., Wei J., Chen X., Weng Y., He T., Zhang H. Tumor suppressor miR-34a targets PD-L1 and functions as a potential immunotherapeutic target in acute myeloid leukemia. *Cell Signal*, 2015, Vol. 27, no. 3, pp. 443-452.
102. Wang Z., Gerstein M., Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat. Rev. Genet.*, 2009, Vol. 10, no. 1, pp. 57-63.
103. Westholm J.O., Lai E.C. Mirtrons: microRNA biogenesis via splicing. *Biochimie*, 2011, Vol. 93, no. 11, pp. 1897-904.
104. Wu D., Lu P., Mi X., Miao J. Exosomal miR-214 from endometrial stromal cells inhibits endometriosis fibrosis. *Mol. Hum. Reprod.*, 2018, Vol. 24, no. 7, pp. 357-365.
105. Wu Y., Yuan W., Ding H., Wu X. Serum exosomal miRNA from endometriosis patients correlates with disease severity. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2022, Vol. 305, no. 1, pp. 117-127.
106. Yang C., Lim W., Park J., Park S., You S., Song G. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-146a-5p and microRNA-548e-5p on human trophoblast cells. *Mol. Hum. Reprod.*, 2019, Vol. 25, no. 11, pp. 755-771.
107. Yang C., Tahiri H., Cai C., Gu M., Gagnon C., Hardy P. microRNA-181a inhibits ocular neovascularization by interfering with vascular endothelial growth factor expression. *Cardiovasc. Ther.*, 2018, Vol. 36, no. 3, e12329. doi: 10.1111/1755-5922.12329.
108. Yu X., Fang X., Gao M., Mi J., Zhang X., Xia L., Zhao Z., Albrecht E., Maak S., Yang R. Isolation and identification of bovine preadipocytes and screening of microRNAs associated with adipogenesis. *Animals (Basel)*, 2020, Vol. 10, no. 5, 818. doi: 10.3390/ani10050818.
109. Yuana Y., Bertina R.M., Osanto S. Pre-analytical and analytical issues in the analysis of blood microparticles. *Thromb. Haemost.*, 2011, Vol. 105, no. 3, pp. 396-408.
110. Zhang J., Li S., Li L., Li M., Guo C., Yao J., Mi S. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, Vol. 13, no. 1, pp. 17-24.
111. Zhang L., Li H., Yuan M., Li D., Sun C., Wang G. Serum Exosomal MicroRNAs as Potential Circulating Biomarkers for Endometriosis. *Dis. Markers*, 2020, Vol. 2020, 2456340. doi: 10.1155/2020/2456340.
112. Zhang Y., Liu D., Chen X., Li J., Li L., Bian Z., Sun F., Lu J., Yin Y., Cai X., Sun Q., Wang K., Ba Y., Wang Q., Wang D., Yang J., Liu P., Xu T., Yan Q., Zhang J., Zen K., Zhang C.Y. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. *Mol. Cell*, 2010, Vol. 39, no. 1, pp. 133-144.
113. Zhang Y., Liu Y.J., Liu T., Zhang H., Yang S.J. Plasma microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker of acute myocardial infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016, Vol. 20, no. 2, pp. 323-329.
114. Zhang Y., Zhang W., Zha C., Liu Y. Platelets activated by the anti- β 2GPI/ β 2GPI complex release microRNAs to inhibit migration and tube formation of human umbilical vein endothelial cells. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2018, Vol. 23, 24. doi: 10.1186/s11658-018-0091-3.
115. Zhao H., Su W., Kang Q., Xing Z., Lin X., Wu Z. Natural killer cells inhibit oxaliplatin-resistant colorectal cancer by repressing WBSCR22 via upregulating microRNA-146b-5p. *Am. J. Cancer Res.*, 2018, Vol. 8, no. 5, pp. 824-834.

116. Zhu K.Y., Palli S.R. Mechanisms, Applications, and Challenges of Insect RNA Interference. *Annu Rev. Entomol.*, 2020, Vol. 65, pp. 293-311.
117. Zhu L., Kalimuthu S., Gangadaran P., Oh J.M., Lee H.W., Baek S.H., Jeong S.Y., Lee S.W., Lee J., Ahn B.C. Exosomes derived from natural killer cells exert therapeutic effect in melanoma. *Theranostics*, 2017, Vol. 7, no. 10, pp. 2732-2745.
118. Zitzer N.C., Garzon R., Ranganathan P. Toll-like receptor stimulation by micrnas in acute graft-vs.-Host disease. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2561. doi: 10.3389/fimmu.2018.02561.
119. Zou J., Peng H., Liu Y. The roles of exosomes in immunoregulation and autoimmune thyroid diseases. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 757674. doi: 10.3389/fimmu.2021.757674.

Авторы:

Маркова К.Л. — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Земетова М.С. — лаборант-исследователь лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Вашукова Е.С. — к.б.н., научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Markova K.L., PhD (Biology), Junior Research Associate, Laboratory of Cell Interactions, Department of Immunology and Cell Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Zementova M.S., Research Assistant, Laboratory of Cell Interactions, Department of Immunology and Cell Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Vashukova E.S., PhD (Biology), Research Associate, Department of Genomic Medicine, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Перевязкина М.А. — лаборант-исследователь лаборатории межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Сергей А.С. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Соколов Д.И. — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий, отдел иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Pereviazkina M.A., Research Assistant, Laboratory of Cell Interactions, Department of Immunology and Cell Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Selkov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Head, Department of Immunology and Cell Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Sokolov D.I., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Cell Interactions, Department of Immunology and Cell Interactions, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 25.11.2022
Принята к печати 20.02.2023

Received 25.11.2022
Accepted 20.02.2023