

## РОЛЬ ЭКЗОСОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Щава С. П.<sup>1,2</sup>, Степанов Е. В.<sup>1</sup>, Сорокин В. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Медицинский центр, о. Русский, Владивосток, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

### Контактная информация:

Щава Сергей Петрович,  
ФГАОУ ВО ДВФУ,  
п. Аякс, д. 10, о. Русский, г. Владивосток,  
Россия, 690922.  
E-mail: sergey\_schava@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 18.05.2020  
и принята к печати 11.10.2020.

### Резюме

Согласно Всемирной организации здравоохранения, от болезней сердца и сосудов в современном мире ежегодно умирает 17,5 млн человек. Вследствие этого изучение молекулярных механизмов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний имеет критическое значение для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий. Одной из стратегий в данном направлении является исследование роли малых внеклеточных везикул, или экзосом, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение экзосомальной транспортной и сигнальной систем в развитии таких патологий, как острый коронарный синдром, стабильная стенокардия, клапанные пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, атеросклеротическое поражение периферических артерий является актуальной задачей.

К экзосомам относят сферические везикулы эндосомального происхождения размером 30–100 нм, экспрессируемые практически всеми клетками человеческого организма. Их цитоплазматическая мембрана представляет собой липидный бислой, содержащий в качестве маркеров тетраспанины CD9, CD63, CD81 и CD82. Активное содержимое в виде различных микроРНК, мРНК, цитокинов и факторов роста, клеточных мембранных рецепторов позволяет экзосомам выступать в роли эффекторов в межклеточной коммуникации и выполнять транспортную функцию.

В настоящей работе представлен анализ данных литературы о роли экзосомальной сигнализации в развитии основных кардиологических синдромов, а также перспективах использования экзосом в клинической практике.

**Ключевые слова:** ангиогенез, апоптоз, внеклеточные везикулы, ишемия, микроРНК, цитопротекция, экзосомы.

Для цитирования: Щава С.П., Степанов Е.В., Сорокин В.А. Роль экзосом в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Трансляционная медицина. 2020; 7 (5):17-28. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-17-28

## THE EXOSOMES ROLE IN PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Schava S. P.<sup>1,2</sup>, Stepanov E. V.<sup>1</sup>, Sorokin V. A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University Medical Center, Russky Island, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

### Corresponding author:

Schava Sergey P.,  
Far Eastern Federal University Medical Center,  
Settlement Ajax 10, Russky Island,  
Vladivostok, Russia, 690922.  
E-mail: sergey\_schava@yahoo.com

Received 18 May 2020; accepted 11 October 2020.

### Abstract

According to World Health Organization, annually cardiovascular diseases cause 17,5 billion deaths in the developed world. This is the reason why the study of molecular mechanisms of these pathologies has a huge importance for the development of new diagnostic and therapeutic strategies. One of the strategies on this matter is the research of the small extracellular vesicles or exosomes and its role in pathogenesis of cardiovascular diseases. Exploring their transporting and signaling functions in the development of acute coronary syndrome, stable angina, heart valve diseases, hypertrophic cardiomyopathy, vascular atherosclerosis has a great importance.

Exosomes are spherical vesicles of 30–100 nm, expressed by almost all human cells. Their cytoplasmic membrane has lipid bilayer structure with tetraspanins CD9, CD63, CD81 and CD82 as the markers. Exosomes act as effectors transferring microRNA, mRNA, cytokines and growth factors between various cells.

The aim of this review is to analyze the literature data of exosomal role in the development of main cardiovascular syndrome's and evaluation of existed literature on exosomes potential as therapeutic target.

**Key words:** angiogenesis, apoptosis, cytoprotection, exosomes, extracellular vesicles, ischemia, miRNA, mRNA.

*For citation: Schava SP, Stepanov EV, Sorokin VA. The exosomes role in pathogenesis of cardiovascular diseases. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020 ;7 (5):17-28. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-17-28*

**Список сокращений:** ИК — искусственное кровообращение, КСК — корональные стволовые клетки, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, ЭСК — эмбриональные стволовые клетки.

### Введение

Изучение молекулярных механизмов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний имеет фундаментальное значение для разработки новых терапевтических стратегий. Одним из ключевых факторов межклеточной коммуникации являются экзосомы, малые внеклеточные везикулы эндосомального происхождения, участвующие в широком спектре физиологических и патологических процессов.

В настоящее время активно изучается регуляторная роль экзосом кардиоваскулярной системы

в развитии острой миокардиальной ишемии, реперфузионного синдрома, коронарного атеросклероза, ремоделирования миокарда при кардиомиопатиях и хронической сердечной недостаточности, клапанной патологии сердца, ответе организма на анестезию и искусственное кровообращение во время кардиохирургических операций [1–8].

### Механизмы формирования и физиология экзосом

Впервые термин «экзосома» был применен в 1981 году при описании синтезируемых клетками липидсодержащих частиц субмикронного размера [9]. В последующем этот термин использовался применительно к частицам, имеющим диаметр около 50 нм, содержащим рецепторы трансферрина и происшедшим от созревающих ретикулоцитов [10]. В настоящее время принято считать, что эк-

зосомы представляют собой пул самых маленьких внеклеточных везикул, имеющих средний размер 30–100 нм, сферическую форму, эндосомальное происхождение и неспособных к самовоспроизведению [11–14]. Для сравнения основные виды внеклеточных везикул и их краткая характеристика приведены в таблице 1.

На данный момент известно, что, помимо кардиомиоцитов [15], экзосомы могут синтезироваться практически во всех клетках сердечно-сосудистой системы. Доказан синтез экзосом в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, перицитах, фибробластах и иммунокомпетентных клетках крови [16–20]. Особое место занимают экзосомы стволовых клеток, таких как мезенхимальные, кардиальные прогениторные Sc1+, либо резидентные кардиальные c-kit+, WT1+, W8B2+, выраженная паракринная активность которых во многом обусловлена именно синтезом экзосом [21–25].

Цитоплазматическая мембрана экзосом представляет собой липидный бислой толщиной около 5 нм, состоящий преимущественно из фосфатидилхолина, а также фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина, церамида и сфингоми-

елина, и обогащенный снаружи сахарами маннозой, полилактозамином, альфа-2,6-салициловой кислотой и N-связанными гликанами [26]. Отмечается, что благодаря своей биохимической композиции, мембрана способна защищать содержимое экзосом от разрушающего влияния РНКаз, трипсина и других энзимов [27, 28]. Основными мембранными маркерами экзосом считаются отвечающие за клеточную миграцию и сигналинг тетраспанины CD9, CD63, CD81, CD82 (рис. 1), а также белки трансмембранного транспорта аннексина, флотиллин, гидролазы и белки теплового шока Hsp 70, Hsp 90 [29–31]. Помимо вышеупомянутых маркеров, в экзосомах детектируются интегрины, белки, отвечающие за адгезию частиц с целевыми клетками, и белки семейства Rab, участвующие во внутриклеточной сборке и везикулярном транспорте экзосом, а также протеины, участвующие в межклеточной коммуникации, такие как тромбоспондин, MFGE8, CD55, CD 59 и комплексы, отвечающие за биоге-нез мультивезикулярных эндосом Alix и TSG101 [32–34].

К нуклеиновым кислотам, содержащимся в экзосомах, относят митохондриальную ДНК и раз-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика основных видов внеклеточных везикул**

Название	Размер, нм	Способ образования	Основные маркеры	Биологические функции
Экзосомы	30–100	Посредством формирования мультивезикулярных эндосом, секрецией непосредственно с поверхности клетки	CD9, CD63, CD81, CD82, Alix, Hsp 70, Hsp 90, Alix, TSG101	Стимуляция неоангиогенеза, протекция тканей при ишемии и реперфузии, участие в дифференцировке сосудистой сети эмбриона, формирование иммунного статуса новорожденного, презентация антигена и модуляция иммунного ответа, участие в дифференцировке стволовых клеток
Микровезикулы	160–1000	Путем блеббинга — высвобождения частиц непосредственно с поверхности материнской клетки	фосфатидилсерин, аннексин V, флотиллин-2, CD40	Стимуляция неоангиогенеза, прокоагуляционное действие, участие в костной минерализации, участие в опухолевом росте, участие в прогрессировании нейродегенеративных процессов
Апоптотные тельца	1000–5000	Образуются в финальной стадии клеточной фрагментации в результате апоптоза	ДНК, гистоны, аннексин V, тромбоспондин, белок C3b	Участие в формировании антибактериального иммунного ответа, участие в отторжении трансплантированных органов, стимуляция роста эндотелиоцитов, передача антигенов антигенпрезентирующим клеткам

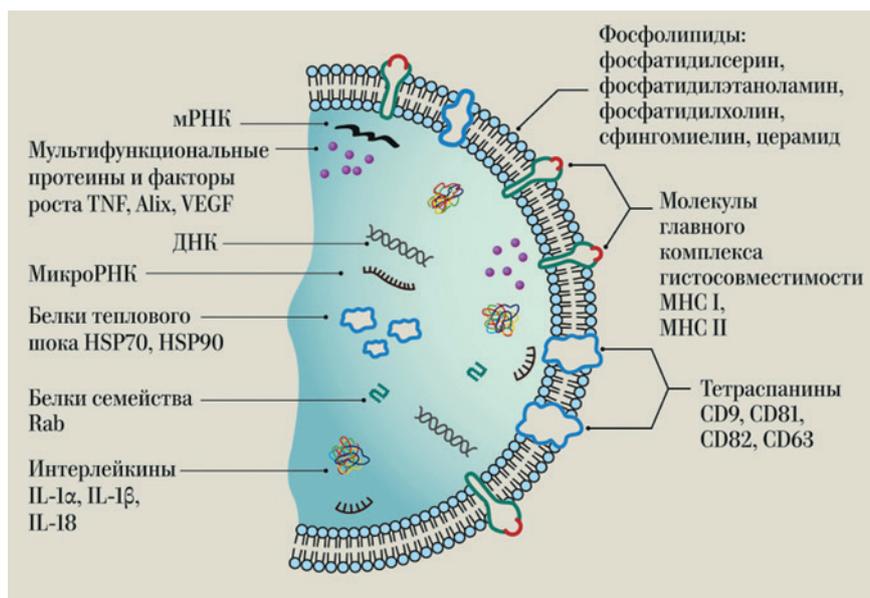


Рис. 1. Композиционный состав экзосомы

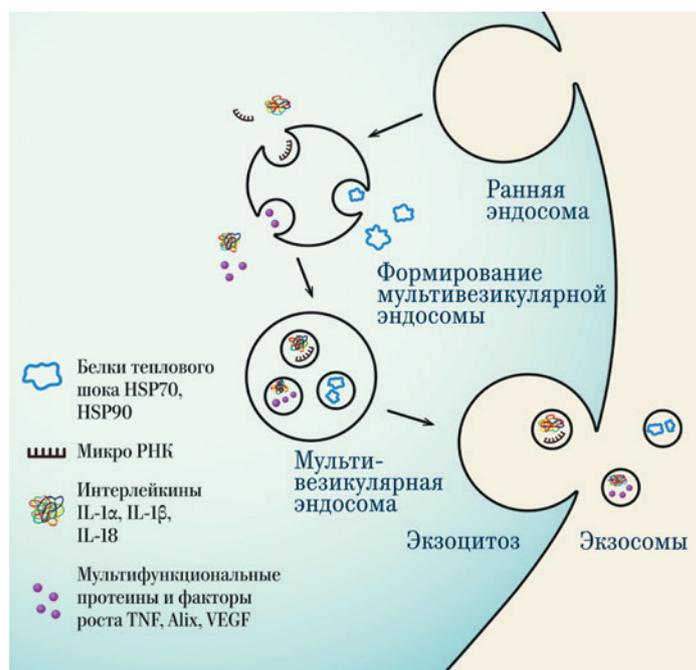


Рис. 2. Схема образования экзосом

личные формы РНК, такие как микроРНК, мРНК и ее фрагменты, рРНК и ее фрагменты, тРНК, длинные и короткие некодирующие РНК [35–38]. Особое значение имеют микроРНК, транспорт которых из экзосом в целевые клетки способен изменять биологические функции последних путем регуляции экспрессии в них целевых генов [39]. Экзосомальные, как и клеточные микроРНК, являются некодирующими нуклеиновыми кислотами, транскрибируемыми в материнской клетке в виде длинных первичных микроРНК с помощью

РНК-полимеразы II и затем укорачивающихся под воздействием энзима Dicer до последовательности в 17–24 нуклеотидов [40, 41]. Последующая избирательная загрузка РНК из цитоплазмы материнской клетки происходит на этапе формирования мультивезикулярных эндосом благодаря аффинности определенных участков нуклеиновых кислот к рафтоподобным областям наружной мембраны эндосомы, состоящим из холестерина, гликофинголипидов, сфингомиелина и фосфатидилхолина [42]. Поступив в целевую клетку, микроРНК эк-

зосом связываются с комплементарными 3'-НТО мРНК, ингибируя тем самым их трансляцию [43].

Экзосомы синтезируются путем инвагинации материнской клеточной части цитоплазматической мембраны и формирования структуры, называемой ранней эндосомой (рис. 2). Затем процесс повторяется — мембрана ранней эндосомы инвагинируется и образует везикулы около 30–100 нм в диаметре, заполненные активным содержимым, собственно будущие экзосомы, а сама эндосома размером 250–1000 нм становится таким образом мультивезикулярной [44, 45]. Последующий процесс слияния мембран мультивезикулярной эндосомы и материнской клетки посредством кальций-зависимого экзоцитоза с участием актина, миозинов, микротрубочек и белков группы SNARE высвобождает экзосомы во внеклеточную среду [46–48]. Определяющую роль в формировании мультивезикулярных эндосом и секреции экзосом играют эндосомальные транспортные сортирующие комплексы ESCRT и белки семейства Rab, тогда как инициация их синтеза обуславливается путем активации рецепторов клетки к различным

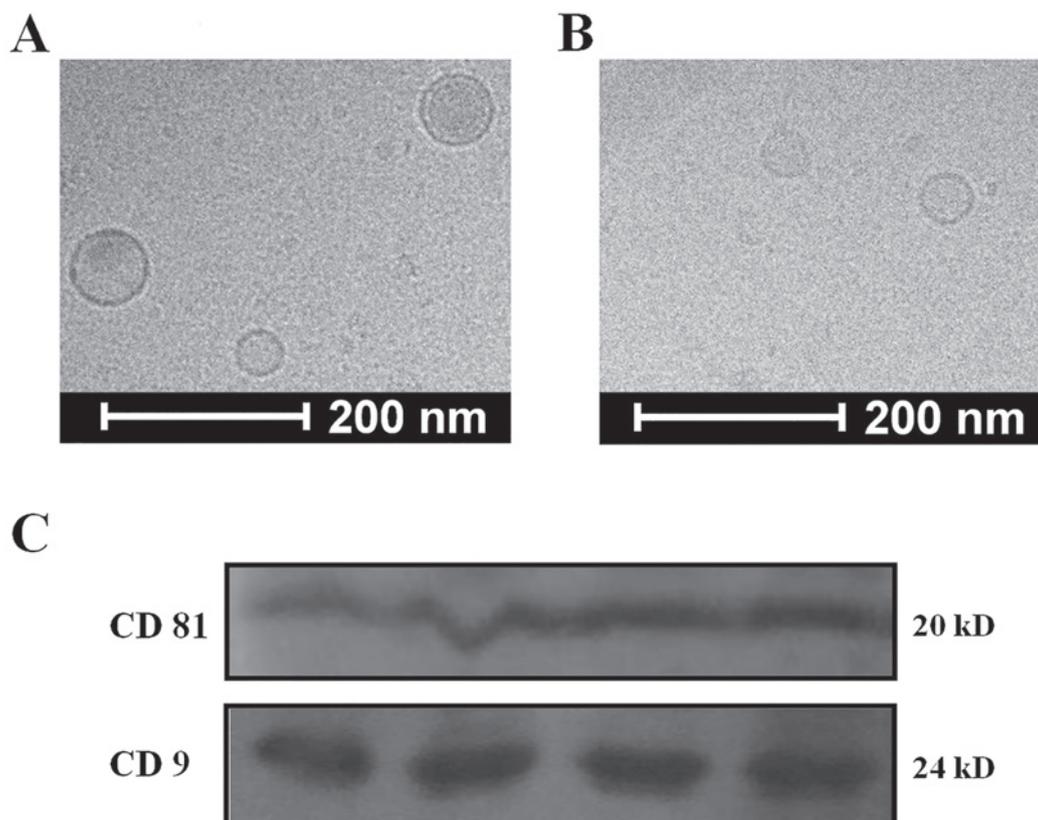
выступающим в качестве стимулов факторам роста [21, 49–51].

### *Связь экзосом с сердечно-сосудистой патологией*

#### *Ишемическая болезнь сердца*

Одной из компенсаторных реакций миокарда, развивающихся в ответ на его ишемическое и реперфузионное повреждение, является экспрессия экзосом кардиомиоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, стволовыми клетками сердца и фибробластами [52–55]. Экзосомальный синтез имеет паракринную функцию и направлен на обеспечение межклеточного взаимодействия в пределах зоны ишемии, обуславливая кардиопротекцию и промотируя неоангиогенез. Кроме того, функционально активные экзосомы присутствуют в перикардиальной жидкости, моче и системном кровотоке, выполняя эндокринные функции и обеспечивая межорганную коммуникацию [56].

Так, в плазме пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, детектируется значительное по-



**Рис. 3.** Экзосомы, выделенные из плазмы пациента, перенесшего острый инфаркт миокарда (А), и пациента со стабильной стенокардией напряжения (В), электронная микроскопия, масштаб 200 нм. Вестерн-блоттинг (С) выявил наличие в экзосомах маркеров CD9 (24 kDa) и CD81 (20 kDa) [57] (с разрешения Molecular and Cellular Proteomics © the American Society for Biochemistry and Molecular Biology)

вышение CD9- и CD81-позитивных экзосом, в сравнении с плазмой пациентов, имеющих стабильную стенокардию напряжения (рис. 3). Безмаркерный количественный протеомный анализ показывает наличие в экзосомах белков системы комплемента C1Q (A, B, C, R), C (2, 3, 5, 6), C8 (A, B, G), C9, CFH, и CFI, участвующих в постинфарктном метаболизме липопротеинов, тромбоцитарной активации и снижении уровня фибриногена [57]. Экзосомы перикардиальной жидкости содержат микроРНК-208 и способны при воздействии на культуру сосудистых эндотелиальных клеток, содержащихся в условиях гипоксии, стимулировать ангиогенез, ингибируя апоптоз и ускоряя клеточную пролиферацию и формирование капиллярноподобной клеточной сети. Так же установлено, что через семь дней после введения перикардиальных экзосом в мышечные ткани конечности мыши, в которой предварительно хирургическим путем редуцируется кровоток, снижается частота развития ишемического некроза и увеличивается плотность капиллярной сети ишемизированных мышц [58].

К паракринным эффектам синтезированных экзосом относят усиление пролиферации, миграции эндотелиоцитов и снижение процессов апоптоза в зоне гипоксии [59]. Повышение проницаемости эндотелиального слоя, предшествующее миграции эндотелиоцитов, обеспечивается экзосом-опосредованным угнетением синтеза в них протеинов плотных межклеточных контактов ZO-1 и Клаудина-5 [60]. Последующие процессы неоангиогенеза связаны с действием экзосомальных микроРНК, в частности микроРНК-939-5p, и регуляцией экспрессии в эндотелиальных клетках нитрооксидсинтаз iNOS и eNOS, факторов VEGF и HIF-1 $\alpha$ , ангиопоэтина-1 [61]. Так, проангиогенные свойства экзосом, полученных из коронарного кровотока пациентов с хронической ишемией миокарда, подтверждались в экспериментах *in vitro* при совместной их инкубации с человеческими эндотелиальными клетками и *in vivo* на модели ишемии конечности мыши. Отмечалось дозозависимое увеличение общей длины микротрубочек и плотности капиллярной сети в ишемизированных тканях в сравнении с группой контроля, где использовались экзосомы здоровых доноров [62].

При реперфузионном повреждении экзосомы оказывают протективное действие на миокард, с помощью собственных молекул протеинов теплового шока HSP70 связываясь с рецепторами кардиомиоцитов TLR4 и стимулируя тем самым фосфорилирование в них другого протеина этого же семейства, HSP27, увеличивающего устойчивость кардиомиоцитов к оксидативному стрессу и апоптозу. При

этом нейтрализация HSP70 в экзосомах прекращает их кардиопротективные свойства [63]. Подобный механизм наблюдается также и при действии на миокард ингаляционных анестетиков. Так, фибробласты миокарда новорожденных крыс в присутствии изофлюрана увеличивают синтез CD63+-позитивных экзосом, содержащих белки HSP/HSC70 [8].

В последние годы большой объем исследований посвящен экзосомам различных стволовых клеток, таких как мезенхимальные (МСК), кардиальные (КСК), эмбриональные (ЭСК) и гемопоэтические, и их влиянию на миокард при его ишемическом повреждении. Отмечается, что гипоксия как пусковой фактор приводит к увеличению экспрессии в стволовых клетках нейтральной сфингомиелиназы 2, отвечающей за экзосомальную секрецию [22]. Так, при введении в ишемизированный миокард крысы экзосом, синтезированных содержащимися в условиях гипоксии МСК и содержащих микроРНК-210, отмечалось уменьшение количества апоптотических кардиомиоцитов, снижение кардиального фиброза и улучшение систолической функции левого желудочка через 4 недели после инфаркта миокарда [64]. Кроме того, отмечается, что МСК костного мозга, содержащие фактор GATA-4, продуцируют экзосомы, не только замедляющие апоптоз и увеличивающие плотность капиллярной сети в зоне ишемии, но и стимулирующие дифференцировку самих МСК в кардиомиоцитоподобные клетки [65].

Введение в зону ишемии экзосом ЭСК, обогащенных кластером микроРНК-290-295, в частности микроРНК-294, стимулирует процессы неоангиогенеза, повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии и редуцирует фиброз. Указанные благоприятные эффекты сохраняются в течение 8 недель после введения, что связывается с дополнительным влиянием экзосом на c-kit<sup>+</sup> КСК ишемизированного сердца [66]. Помимо стимулирующего влияния на целевые клетки, экзосомы одних стволовых клеток интернализуются другими стволовыми клетками, усиливая тем самым активность последних. Так, КСК, вводимые после их предварительной инкубации с CD29-, CD44- и CD90-позитивными экзосомами мезенхимального происхождения в миокард крысы через 48 часов после лигирования передней нисходящей артерии, приводят к значимому, согласно ЭхоКГ, приросту фракции выброса левого желудочка, а также дозозависимому увеличению плотности капиллярной сети и снижению кардиального фиброза [67]. Эти эффекты также связываются со снижением CaMKII-зависимого оксидативного повреждения самих КСК, регулируемого посредством микроРНК-214 экзосом МСК [68].

*Поражение клапанов сердца*

У пациентов с гемодинамически значимыми клапанными пороками сердца также наблюдается увеличение концентрации экзосом в плазме крови, очевидно в ответ на развившуюся хроническую сердечную недостаточность, с последующим снижением после хирургической коррекции порока. Так, при исследовании образцов крови 135 пациентов, страдающих стенозом аортального клапана, отмечалось снижение концентрации экзосом через 3 месяца после протезирования клапана биологическим протезом, либо после замены клапана в сочетании с аортокоронарным шунтированием. Однако в 15 случаях пациент-протезного несоответствия по размеру наблюдалось увеличение концентрации экзосом в сравнении с предоперационными показателями [69]. При этом повышенное содержание в крови малых внеклеточных везикул коррелировало с сывороточными уровнями креатинина и лактатдегидрогеназы, а также высоким гематокритом, указывая на возможное эритроцитарное происхождение экзосом [70]. Кроме того, отмечается, что микроРНК-210-, микроРНК-132- и микроРНК-146a-3p-позитивные экзосомы прогениторных клеток, полученные из ткани ушка предсердия во время операции по замене сердечного клапана и введенные впоследствии в зону инфаркта миокарда крысы, улучшали систолическую функцию левого желудочка, замедляли процессы апоптоза кардиомиоцитов и стимулировали неогенез в ишемизированной зоне [71].

При миксоматозной дегенерации митрального клапана, сопровождающейся фрагментацией и лизисом коллагеновых и эластиновых волокон его створок и хордального аппарата с последующим развитием митральной регургитации и ремоделированием камер сердца, также наблюдаются устойчивые изменения как экспрессии определенных типов микроРНК, так и экзосомального транспорта [72]. Так, на модели собаки с пролапсом и выраженной дисфункцией митрального клапана с развитием сердечной недостаточности высокого функционального класса установлено значительное увеличение концентраций экзосомальных микроРНК-181c, микроРНК-495, микроРНК-9 и снижение концентрации микроРНК-599 в сравнении со здоровыми особями [5].

Участие экзосом отмечено в регенерации поврежденных клапанных тканей. Так, в эксперименте *in vitro* установлено, что помимо стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток, малые внеклеточные везикулы значительно ускоряли клеточную репопуляцию на предварительно децеллюляри-

рованных створках свиного клапана с помощью стволовых клеток жировой ткани [73].

*Кардиомиопатии*

В настоящее время широко обсуждается влияние экзосомального транспорта микроРНК на развитие гипертрофической кардиомиопатии. Так, традиционно считается, что фибробласты, составляющие до 70 % всей клеточной массы сердца, участвуют в кардиальном моделировании и ремоделировании за счет своей пролиферативной активности и синтеза коллагенов и фибронектина, входящих в состав внеклеточного матрикса [74]. Однако паракринные механизмы влияния фибробластов на кардиомиоциты до сих пор неясны. В опыте *in vitro* установлено, что в присутствии фибробластов в культуре кардиомиоцитов отмечается усиление последними синтеза виментина и тяжелых цепей миозина, сопровождающиеся гипертрофией и выраженным снижением контрактильности кардиомиоцитов [75]. Одним из таких паракринных механизмов может являться синтез кардиальными фибробластами экзосом, содержащих микроРНК-21. Влияние экзосом, содержащих микроРНК-21, на кардиомиоциты заключается в угнетении в последних экспрессии протеинов саркоплазмы SORBS2 и PDLIM5, что ведет к клеточной гипертрофии [76]. Участие в ремоделировании сердца также косвенно подтверждается наличием микроРНК-21 в перикардиальной жидкости мышей, страдающих гипертрофической кардиомиопатией [77].

В модели кардиального фиброза крысы отмечена повышенная экспрессия кардиомиоцитами экзосом, обогащенных микроРНК-208a. В культуре фибробластов эти экзосомы усиливали клеточную пролиферацию и дифференцировку в миофибробласты, а интрамиокардиальное введение экзосом здоровым крысам приводило к повышенному содержанию мРНК, кодирующих синтез коллагенов I, III типов и  $\alpha$ -актина, и в целом ухудшало систолическую функцию левого желудочка [78].

В модели дилатационной кардиомиопатии мышам, страдающим мышечной дистрофией Дюшенна, интрамиокардиально вводились экзосомы миогенных прогениторных клеток. Уже на второй день после инъекции отмечалось восстановление синтеза дистрофина в кардиомиоцитах, сопровождающееся в последствии значимым приростом фракции выброса левого желудочка [4].

*Кардиохирургические вмешательства*

Ответ организма на действие искусственного кровообращения (ИК) во время кардиохирургиче-

ских операций выражается в развитии системной воспалительной реакции, а на микроциркуляторном уровне — в нарушении эндотелиального барьера и сосудистой проницаемости [79–81]. Одним из компенсаторных механизмов, направленных на смягчение указанных неблагоприятных эффектов, является экзосомальная экспрессия различными клетками сердечно-сосудистой системы.

Так, установлено, что применение аппарата ИК сопровождается увеличением концентраций в плазме интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  через 2, 4 и 24 часа после операции. Пиковая концентрация IL-6 и IL-8 наблюдается через 4 часа и снижается к концу первых суток. При этом значимое увеличение концентрации эритроцитарных и тромбоцитарных экзосом, содержащих микроРНК-223, наблюдается через 4 часа после операции и коррелирует со снижением провоспалительных цитокинов. В этой связи предполагается, что микроРНК-223 ингибирует синтез интерлейкинов и протеинового комплекса NLRP3 в моноцитах, тем самым снижая воспалительную реакцию организма в ответ на искусственное кровообращение [82].

Через 24 и 48 часов после операции коронарного шунтирования в условиях ИК в плазме пациентов также обнаруживалось значительное увеличение количества циркулирующих экзосом и микроРНК. При этом увеличение концентраций микроРНК-1, микроРНК-24, микроРНК-133а, микроРНК-133б и микроРНК-210 четко коррелировало с повышением уровня тропонина-I [83]. Также отмечается, что уровни митохондриальной и ядерной ДНК, транспортируемых экзосомами и микровезикулами, достигают максимума в плазме к 20 минуте ИК. Предполагается, что указанные изменения обусловлены в том числе и хирургической травмой и направлены на тромбоцитарную и лейкоцитарную активацию [84].

У пациентов с неврологическими нарушениями после операций на открытом сердце отмечается усиление экзосомальной экспрессии кольцевых РНК. Так, у 12 пациентов из 35, не имевших сопутствующей неврологической патологии в анамнезе, после выполнения коронарного шунтирования на работающем сердце регистрировалось повышение в плазме экзосомальной фракции *circRNA\_089763*, сопровождающееся развитием послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Сообщается, что, в отличие от маркеров, содержащихся в цереброспинальной жидкости, экзосомы, транспортирующие кольцевые РНК, свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и могут быть использованы для дифферен-

циальной диагностики неврологических нарушений без применения люмбальной пункции [85].

В модели ПОКД *in vivo* после проведения ИК у крыс отмечались выраженные нарушения нейрональной цитоархитектоники гиппокампа. При этом интраперитонеальное введение экзосом мезенхимальных стволовых клеток перед процедурой искусственного кровообращения сопровождалось значительным снижением уровней сывороточных IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF, а также имело цитопротективный эффект в виде уменьшения нейронального апоптоза и дегенерации [7].

#### *Перспективы использования экзосом в клинической практике*

Тканевая специфичность экзосом, целевая направленность их синтеза, быстрый ответ на патологические стимулы и присутствие в системном кровотоке делает перспективным применение экзосом в первую очередь в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, активно исследуются возможности оценки динамики содержания внеклеточных везикул в плазме пациентов с острым инфарктом миокарда методом проточной цитометрии с последующей автоматической обработкой полученных данных [86]. Изучается количественная динамика экзосомальных микроРНК как маркеров острой и хронической ишемии миокарда. Установлено, что в пренекротическую фазу острого инфаркта миокарда в кровотоке пациентов детектируется значительное увеличение микроРНК-133а и микроРНК-1, на несколько часов опережая повышение уровня тропонина Т. При этом в эксперименте *in vivo* обнаружена высокая концентрация экзосом, содержащих микроРНК-133а в зоне инфаркта [87]. При обследовании 159 пациентов с коронарной формой атеросклероза выявлено значительное снижение в крови экзосом, содержащих длинную некодирующую РНК (*InkRNA*) *SOCS2-AS1*, в том числе и у пациентов со стенозами коронарных артерий менее 50 %. Полученные данные позволяют рассматривать *InkRNA SOCS2-AS1* как высокочувствительный маркер для диагностики ишемической болезни сердца, в особенности ранних ее стадий [3]. Кроме того, отмечается, что выбор источника забора крови (артерия или вена) для оценки РНК, транспортируемых внеклеточными везикулами, не влияет на конечный результат [88]. Количественные изменения содержания экзосом и экспрессии микроРНК-155 также наблюдаются и в моче пациентов с симптомным атеросклеротическим поражением коронарных артерий, что подтверждает межсистемность экзосомального транспорта [89].

Исследование микроРНК внеклеточных везикул крови также может быть использовано для дифференциальной диагностики инсультов. Так, достоверные различия в экспрессии 25 видов микроРНК были установлены у пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультами [90].

Изучение применения экзосом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний сфокусировано в настоящее время на их цитопротективном и проангиогенном действии, а также разработке способов доставки экзосом в целевую область и модификации их РНК-содержимого. При системном введении экзосом терапевтический эффект достигается в случае многократного повторения процедур. Так, у крыс с индуцированным миокардиальным фиброзом внутривенное введение экзосом, содержащих микроРНК-146a-5p, на 5, 11 и 19 день терапии значительно увеличивало фракцию выброса левого желудочка [91]. Разрабатываются платформы для пролонгированного высвобождения экзосом непосредственно в области применения. Например, введение пептидного гидрогеля, содержащего экзосомы мезенхимальных стволовых клеток, в краевую зону острого инфаркта миокарда крысы снижало воспалительную реакцию и уменьшало апоптоз кардиомиоцитов, а в долгосрочной перспективе стимулировало неоангиогенез и улучшало систолическую функцию левого желудочка [92]. Кроме того, использование экзосом, экспрессируемых стволовыми клетками, вместо собственно стволовых клеток, является альтернативой клеточным технологиям, имеющим побочные действия, например тератогенный эффект или аутоиммунные реакции. Исследуется комбинированная терапия острого инфаркта миокарда с помощью мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и их экзосом [93], а также способы модификации цитоплазматической мембраны экзосом стволовых клеток кардиосфер для усиления их захвата кардиомиоцитами [94]. Перспективным направлением является разработка методов селективной загрузки в экзосомы активного содержимого. Так, трансфекция микроРНК-21 в экзосомы человека и последующее их введение мышам, перенесшим инфаркт миокарда, приводило к значительному угнетению экспрессии фосфатазы PTEN в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах и сосудистых гладкомышечных клетках и в дальнейшем модулировало кардиальный фиброз [95].

### Заключение

Таким образом, дальнейшее изучение специфики межклеточной и межорганной коммуникации, опосредуемой экзосомами, является перспектив-

ным в части разработки современных методов диагностики и лечения патологий сердечно-сосудистой системы. Однако в настоящее время применение экзосом ограничено рядом нерешенных задач. Одним из вопросов является идентификация клеточного происхождения экзосом и стандартизация протоколов их выделения из биологических жидкостей в условиях клинических лабораторий. Так, дальнейшая разработка методов экспресс-идентификации циркулирующих в крови кардиомиоцит-специфичных экзосом позволит использовать их в качестве биомаркеров для диагностики острого инфаркта миокарда. Это, несомненно, ускорит постановку диагноза и расширит терапевтическое окно оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом.

Стабильность экзосом в кровеносном русле и межклеточном пространстве, низкая иммуногенность, а также их возможность транспортировать активное содержимое в таргетные клетки имеет большой потенциал для создания новых лекарственных форм в терапии сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, защиты миокарда от оксидативного стресса при реперфузионном повреждении, стимуляции неоангиогенеза в ишемизированных тканях. Однако вопрос целевой направленности экзосом и их таргетная активность требует дополнительного изучения. Также не разработана продукция пула узконаправленных экзосом вне организма. Решение данной задачи позволит использовать экзосомы для доставки лекарственных препаратов непосредственно к клеткам-мишеням.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Biemmi V, Milano G, Ciullo A, et al. Inflammatory extracellular vesicles prompt heart dysfunction via TRL4-dependent NF- $\kappa$ B activation. *Theranostics*. 2020; 10 (6): 2773–2790.
2. Cheng M, Yang J, Zhao X, et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 959.
3. Liang C, Zhang L, Lian X, et al. Circulating exosomal SOCS2-AS1 acts as a novel biomarker in predicting the diagnosis of coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2020: 9182091.
4. Su X, Jin Y, Shen Y, et al. Exosome-derived dystrophin from allograft myogenic progenitors improve cardiac function in Duchenne muscular dystrophic mice. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018; 11 (5): 412–419.

5. Yang VK, Loughran KA, Meola DM, et al. Circulating exosome microRNA associated with heart failure secondary to myxomatous mitral valve disease in a naturally occurring canine model. *J Extracell Vesicles*. 2017; 6 (1): 1350088.
6. Sharma M, Liu W, Perincheri S, et al. Exosomes expressing the self-antigens myosin and vimentin play an important role in syngeneic cardiac transplant rejection induced by antibodies to cardiac myosin. *Am J Transplant*. 2018; 18 (7): 1626–1635.
7. Yang C, Sun S, Zhang Q, et al. Exosomes of antler mesenchymal stem cells improve postoperative cognitive dysfunction in cardiopulmonary bypass rats through inhibiting the TLR2/TLR4 signaling pathway. *Stem Cells Int*. 2020: 2134565.
8. Kraemer S, Beckers C, Stoppe C, et al. Exosomes in cardiac preconditioning with isoflurane and hypoxia. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 63: ePP23.
9. Trams EG, Lauter CJ, Salem Jr N, et al. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta*. 1981; 645 (1): 63–70.
10. Pan BT, Teng K, Wu C, et al. Electron microscopic evidence for externalization of the transferrin receptor in vesicular form in sheep reticulocytes. *J Cell Biol*. 1985; 101 (3): 942–948.
11. Van der Pol E, Böing AN, Harrison P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev*. 2012; 64 (3): 676–705.
12. Ibrahim A, Marban E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. *Annu Rev Physiol*. 2016; 78: 67–83.
13. Mentkowski KI, Snitzer JD, Rusnak S, et al. Therapeutic potential of engineered extracellular vesicles. *AAAPS J*. 2018; 20 (3): 50.
14. Jan AT, Rahman S, Khan S, et al. Biology, pathophysiological role, and clinical implications of exosomes: a critical appraisal. *Cells*. 2019; 8 (2): 99.
15. Ottaviani L, Juni RP, Halkein J, et al. Cardiomyocyte-derived exosomes mediate pathological cardiac microvascular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 120: 45.
16. Davidson SM, Riquelme JA, Zheng Y, et al. Endothelial cells release cardioprotective exosomes that may contribute to ischaemic preconditioning. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 15885.
17. Heo J, Yang HC, Rhee WJ, et al. Vascular smooth muscle cell-derived exosomal microRNAs regulate endothelial cell migration under PDGF stimulation. *Cells*. 2020; 9 (3): 639.
18. Yuan X, Wu Q, Wang P, et al. Exosomes derived from pericytes improve microcirculation and protect blood–spinal cord barrier after spinal cord injury in mice. *Front Neurosci*. 2019; 13: 319.
19. Han K-Y, Chang J-H, Azar DT. MMP14-containing exosomes cleave VEGFR1 and promote VEGFA-induced migration and proliferation of vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60 (6): 2321–2329.
20. Genschmer KR, Russell DW, Lal C, et al. Activated PMN exosomes: pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung. *Cell*. 2019; 176 (1–2): 113–126.
21. Ma J, Zhao Y, Sun L, et al. Exosomes derived from AKT-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells improve cardiac regeneration and promote angiogenesis via activating platelet-derived growth factor D. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6 (1): 51–59.
22. Zhu J, Lu K, Zhang N, et al. Myocardial reparative functions of exosomes from mesenchymal stem cells are enhanced by hypoxia treatment of the cells via transferring microRNA-210 in an nSMase2-dependent way. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018; 46 (8): 1659–1670.
23. Maring JA, Lodder K, Mol E, et al. Cardiac progenitor cell-derived extracellular vesicles reduce infarct size and associate with increased cardiovascular cell proliferation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019; 12 (1): 5–17.
24. Li S, Jiang J, Yang Z, et al. Cardiac progenitor cell-derived exosomes promote H9C2 cell growth via Akt/mTOR activation. *Int J Mol Med*. 2018; 42 (3): 1517–1525.
25. Saha P, Sharma S, Korutla L, et al. Circulating exosomes derived from transplanted progenitor cells aid the functional recovery of ischemic myocardium. *Sci Transl Med*. 2019; 11 (493): eaau1168.
26. Skotland T, Sandvig K, Llorente A. Lipids in exosomes: current knowledge and the way forward. *Prog Lipid Res*. 2017; 66: 30–41.
27. Subra C, Grand D, Laulagnier K, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins. *J Lipid Res*. 2010; 51 (8): 2105–2120.
28. Koga Y, Yasunaga M, Moriya Y, et al. Exosome can prevent RNase from degrading microRNA in feces. *J Gastrointest Oncol*. 2011; 2 (4): 215–222.
29. Xu M-Y, Ye Z-S, Song X-T, et al. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: a systematic review. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10 (1): 194.
30. Li Y, Yu S, Li L, et al. KLF4-mediated upregulation of CD9 and CD81 suppresses hepatocellular carcinoma development via JNK signaling. *Cell Death Dis*. 2020; 11 (4): 299.
31. Wang X, Gu H, Huang W, et al. Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice. *Diabetes*. 2016; 65 (10): 3111–3128.
32. Atay S, Wilkey DW, Milhem M, et al. Insights into the proteome of gastrointestinal stromal tumors-derived exosomes reveals new potential diagnostic biomarkers. *Mol Cell Proteomics*. 2018; 17 (3): 495–515.
33. Diaz-Varela M, de Menezes-Neto A, Perez-Zsolt D, et al. Proteomics study of human cord blood reticulocyte-derived exosomes. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 14046.
34. Miksa M, Wu R, Dong W, et al. Immature dendritic cell-derived exosomes rescue septic animals via milk fat globule epidermal growth factor-factor VIII. *J Immunol*. 2009; 183 (9): 5983–5990.
35. Batagov AO, Kurochkin IV. Exosomes secreted by human cells transport largely mRNA fragments that are enriched in the 3'-untranslated regions. *Biol Direct*. 2013; 8: 12.
36. Manterola L, Guruceaga E, Gallego Perez-Larraya J, et al. A small noncoding RNA signature found in exosomes of GBM patient serum as a diagnostic tool. *Neuro Oncol*. 2014; 16 (4): 520–527.
37. Pérez-Boza J, Lion M, Struman I. Exploring the RNA landscape of endothelial exosomes. *RNA*. 2018; 24 (3): 423–435.
38. Kondratov K, Nikitin Y, Fedorov A, et al. Heterogeneity of the nucleic acid repertoire of plasma

- extracellular vesicles demonstrated using high-sensitivity fluorescence-activated sorting. *J Extracell Vesicles*. 2020; 9 (1): 1743139.
39. Mensa E, Guescini M, Giuliani A, et al. Small extracellular vesicles deliver miR-21 and miR-217 as pro-escence effectors to endothelial cells. *J Extracell Vesic*. 2020; 9 (1): 1725285.
40. Meijer HA, Smith EM, Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans*. 2014; 42 (2): 1135–1140.
41. Dai W, Su L, Lu H, et al. Exosomes-mediated synthetic Dicer substrates delivery for intracellular Dicer imaging detection. *Biosens Bioelectron*. 2020; 151: 111907.
42. Janas T, Janas T. The selection of aptamers specific for membrane targets. *Cell Mol Biol Lett*. 2011; 16 (1): 25–39.
43. Koyano K, Bahn JH, Xiao X. Extracellular microRNA 3' end modification across diverse body fluids. *bioRxiv*. March 25, 2020.
44. Janas AM, Sapońc K, Janas T, et al. Exosomes and other extracellular vesicles in neural cells and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1858 (6): 1139–1151.
45. Bebelman MP, Bun P, Huvneers S, et al. Real-time imaging of multivesicular body–plasma membrane fusion to quantify exosome release from single cells. *Nat Protoc*. 2020; 15 (1): 102–121.
46. Mittelbrunn M, Gutiérrez-Vázquez C, Villarroya-Beltri C, et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat Commun*. 2011; 2: 282.
47. Hoshino D, Kirkbride KC, Costello K, et al. Exosome secretion is enhanced by invadopodia and drives invasive behavior. *Cell Rep*. 2013; 5 (5): 1159–1168.
48. Hyenne V, Apaydin A, Rodriguez D, et al. RAL-1 controls multivesicular body biogenesis and exosome secretion. *J Cell Biol*. 2015; 211 (1): 27–37.
49. Wollert T, Hurlley JH. Molecular mechanism of multivesicular body biogenesis by ESCRT complexes. *Nature*. 2010; 464 (7290): 864–869.
50. Basma H, Johanson AN, Dhar K, et al. TGF- $\beta$  induces a heart failure phenotype via fibroblasts exosome signaling. *Heliyon*. 2019; 5 (10): e02633.
51. Ortega FG, Roefs MT, de Miguel Perez D, et al. Interfering with endolysosomal trafficking enhances release of bioactive exosomes. *Nanomedicine*. 2019; 20: 102014.
52. Wang L, Zhang J. Exosomal lncRNA AK139128 derived from hypoxic cardiomyocytes promotes apoptosis and inhibits cell proliferation in cardiac fibroblasts. *Int J Nanomed*. 2020; 15: 3363–3376.
53. Tian C, Gao L, Zimmerman MC, et al. Myocardial infarction-induced microRNA-enriched exosomes contribute to cardiac Nrf2 dysregulation in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018; 314 (5): H928–H939.
54. Działo E, Rudnik M, Koning RI, et al. WNT3a and WNT5a transported by exosomes activate WNT signaling pathways in human cardiac fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (6): 1436.
55. Ju C, Shen Y, Ma G, et al. Transplantation of cardiac mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes repair in ischemic myocardium. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018; 11 (5): 420–428.
56. Cheng Y, Wang X, Yang J, et al. A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 53 (5): 668–676.
57. Cheow ESH, Cheng WC, Lee CN, et al. Plasma-derived extracellular vesicles contain predictive biomarkers and potential therapeutic targets for myocardial ischemic (MI) injury. *Mol Cell Proteomics*. 2016; 15 (8): 2628–2640.
58. Beltrami C, Besnier M, Shantikumar S, et al. Human pericardial fluid contains exosomes enriched with cardiovascular-expressed microRNAs and promotes therapeutic angiogenesis. *Mol Ther*. 2017; 25 (3): 679–693.
59. Minghua W, Zhijian G, Chahua H, et al. Plasma exosomes induced by remote ischaemic preconditioning attenuate myocardial ischaemia/reperfusion injury by transferring miR-24. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (3): 320.
60. Lin Y, Zhang C, Xiang P, et al. Exosomes derived from HeLa cells break down vascular integrity by triggering endoplasmic reticulum stress in endothelial cells. *J Extracell Ves*. 2020; 9 (1): 1722385.
61. Chen Q, Huang M, Wu J, et al. Exosomes isolated from the plasma of remote ischemic conditioning rats improved cardiac function and angiogenesis after myocardial infarction through targeting Hsp70. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (4): 3682–3693.
62. Li H, Liao Y, Gao L, et al. Coronary serum exosomes derived from patients with myocardial ischemia regulate angiogenesis through the miR-939-mediated nitric oxide signaling pathway. *Theranostics*. 2018; 8 (8): 2079–2093.
63. Vicencio JM, Yellon DM, Sivaraman V, et al. Plasma exosomes protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65 (15): 1525–1536.
64. Cheng H, Chang S, Xu R, et al. Hypoxia-challenged MSC-derived exosomes deliver miR-210 to attenuate post-infarction cardiac apoptosis. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11 (1): 224.
65. He J-G, Li H-R, Han J-X, et al. GATA-4-expressing mouse bone marrow mesenchymal stem cells improve cardiac function after myocardial infarction via secreted exosomes. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 9047.
66. Khan M, Nickoloff E, Abramova T, et al. Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. *Circ Res*. 2015; 117 (1): 52–64.
67. Zhang Z, Yang J, Yan W, et al. Pretreatment of cardiac stem cells with exosomes derived from mesenchymal stem cells enhances myocardial repair. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (1): e002856.
68. Wang Y, Zhao R, Liu D, et al. Exosomes derived from miR-214-enriched bone marrow-derived mesenchymal stem cells regulate oxidative damage in cardiac stem cells by targeting CaMKII. *Oxid Med Cell Longev*. 2018: 4971261.
69. Weber A, Cardone L, Liu SS, et al. Evaluating of circulating exosomes to predict emerging valve prosthesis-patient mismatches after surgical aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 66 (S 01): S1–S110.
70. Weber A, Liu SS, Cardone L, et al. The course of circulating small extracellular vesicles in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Biomed Res Int*. 2020: 6381396.
71. Barile L, Lionetti V, Cervio E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after

myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2014; 103 (4): 530–541.

72. Chen Y-T, Wang J, Wee ASY, et al. Differential microRNA expression profile in myxomatous mitral valve prolapse and fibroelastic deficiency valves. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (5): 753.

73. Leitolis A, Suss PH, Roderjan JG, et al. Human heart explant-derived extracellular vesicles: characterization and effects on the in vitro recellularization of decellularized heart valves. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (6): 1279.

74. van Amerongen MJ, Engel FB. Features of cardiomyocyte proliferation and its potential for cardiac regeneration. *J Cell Mol Med.* 2008; 12 (6A): 2233–2244.

75. LaFramboise WA, Scalise D, Stoodley P, et al. Cardiac fibroblasts influence cardiomyocyte phenotype in vitro. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292 (5): C1799–C1808.

76. Bang C, Batkai S, Dangwal S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest.* 2014; 124 (5): 2136–2146.

77. Queirós AM, Eschen C, Fliegner D, et al. Sex- and estrogen-dependent regulation of a miRNA network in the healthy and hypertrophied heart. *Int J Cardiol.* 2013; 169 (5): 331–338.

78. Yang J, Yu X, Xue F, et al. Exosomes derived from cardiomyocytes promote cardiac fibrosis via myocyte-fibroblast cross-talk. *Am J Transl Res.* 2018; 10 (12): 4350–4366.

79. Clive Landis R, Brown JR, Fitzgerald D, et al. Attenuating the systemic inflammatory response to adult cardiopulmonary bypass: a critical review of the evidence base. *J Extra Corpor Technol.* 2014; 46 (3): 197–211.

80. Dekker NAM, van Leeuwen ALI, van Strien WWJ, et al. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are associated with in vitro endothelial hyperpermeability and increased angiopoietin-2 levels. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 117.

81. Fujii Y. Evaluation of inflammation caused by cardiopulmonary bypass in a small animal model. *Biology (Basel).* 2020; 9 (4): 81.

82. Poon K-S, Palanisamy K, Chang S-S, et al. Plasma exosomal miR-223 expression regulates inflammatory responses during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 10807.

83. Emanuelli C, Shearn AIU, Laftah A, et al. Coronary artery-bypass-graft surgery increases the plasma concentration of exosomes carrying a cargo of cardiac microRNAs: an example of exosome trafficking out of the human heart with potential for cardiac biomarker discovery. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0154274.

84. Baysa A, Fedorov A, Kondratov K, et al. Release of mitochondrial and nuclear DNA during on-pump heart surgery: kinetics and relation to extracellular vesicles. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019; 12 (3): 184–192.

85. Wang M, Su P, Liu Y, et al. Abnormal expression of circRNA\_089763 in the plasma exosomes of patients with post-operative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Mol Med Rep.* 2019; 20 (3): 2549–2562.

86. Gasecka A, van der Pol E, Coumans F, et al. Identification of extracellular vesicles as biomarkers for myocardial infarction by flow cytometry and automated data processing. *J Extracell Vesicles.* 2019; 8 (1): 1593587.

87. Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of

patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4 (4): 446–454.

88. Hermann S, Buschmann D, Kirchner B, et al. Transcriptomic profiling of cell-free and vesicular microRNAs from matched arterial and venous sera. *J Extracell Vesicles.* 2019; 8 (1): 1670935.

89. Fitzsimons S, Oggerob S, Mahon N, et al. Urinary extracellular vesicle concentration, microRNA-155 expression and inflammatory surface marker expression are altered in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Extracell Vesicles.* 2019; 8 (1): 1593587.

90. Kalani MYS, Alsop E, Meechooet B, et al. Extracellular microRNAs in blood differentiate between ischaemic and haemorrhagic stroke subtypes. *J Extracell Vesicles.* 2020; 9 (1): 1713540.

91. Milano G, Biemmi V, Lazzarini E et al. Intravenous administration of cardiac progenitor cell-derived exosomes protects against doxorubicin/trastuzumab-induced cardiac toxicity. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (2): 383–392.

92. Han C, Zhou J, Liang C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell derived exosomes encapsulated in functional peptide hydrogels promote cardiac repair. *Biomater Sci.* 2019; 7 (7): 2920–2933.

93. Huang P, Wang L, Li Q, et al. Combinatorial treatment of acute myocardial infarction using stem cells and their derived exosomes resulted in improved heart performance. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10 (1): 300.

94. Mentkowski KI, Lang JK. Exosomes engineered to express a cardiomyocyte binding peptide demonstrate improved cardiac retention in vivo. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 10041.

95. Kang J-Y, Park H, Kim H, et al. Human peripheral blood-derived exosomes for microRNA delivery. *Int J Mol Med.* 2019; 43 (6): 2319–2328.

#### Информация об авторах:

Шава Сергей Петрович, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург Центра кардиохирургии и сосудистой хирургии Медицинского центра ФГАОУ ВО ДВФУ; научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России;

Степанов Евгений Викторович, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Центра кардиохирургии и сосудистой хирургии Медицинского центра ФГАОУ ВО ДВФУ;

Сорокин Виталий Александрович, д.м.н., заведующий Центром кардиохирургии и сосудистой хирургии Медицинского центра ФГАОУ ВО ДВФУ; профессор Института хирургии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

#### Author information:

Schava Sergey P., PhD, Cardiovascular Surgeon, Cardiac and Vascular Surgery Department, Far Eastern Federal University Medical Center; Researcher at the Central Research Laboratory Pacific State Medical University;

Stepanov Evgeny V., Interventional Cardiologist, Cardiac and Vascular Surgery Department, Far Eastern Federal University Medical Center;

Sorokin Vitaly A., PhD, MD, Head of Cardiac and Vascular Surgery Department, Far Eastern Federal University Medical Center; Professor of Institute of Surgery, Pacific State Medical University.