

ЭКЗОСОМЫ КАК МИНИ-ТРАНСПОРТЕРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКУЮ МЕМБРАНУ: МЕХАНИЗМЫ, ИНТЕГРАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ (Обзор)

Жангаваров Ахмаджон Жохонгир угли

Младший научный сотрудник

Рамзиддинов Жасур Жамолиддин угли

Стажер-исследователь

Институт иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.16877962>

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Эти природные наночастицы обладают уникальными свойствами, делающими их идеальными кандидатами на роль "умных" транспортных средств. Будучи родными для организма, они гораздо менее заметны для иммунной системы, чем искусственные наночастицы, что снижает риск отторжения и повышает время циркуляции. Их поверхность естественным образом усеяна молекулами-метками, которые помогают им находить и взаимодействовать с определенными типами клеток-мишеней, подобно молекулярному почтовому индексу. Более того, их липидная оболочка похожа на клеточную мембрану, что позволяет им сливаться с клетками и эффективно передавать свой груз внутрь, преодолевая ключевые биологические барьеры, включая гематоэнцефалический, что особенно важно для лечения болезней мозга.

Ключевые слова: экзосомы, лекарственная резистентность, таргетная доставка, фармакокинетика, транспорт ксенобиотиков.

EKZOSOMALAR DAVOLASH PREPARATLARINING MINITASHUVCHILARI VA BIOLOGIK MEMBRANA ORQALI YETKAZISH VOSITALARI SIFATIDA: MEXANIZMLAR, INTEGRATSIYA VA KLINIK ISTIQBOLLAR (Adabiyotlar sharhi)

XULOSA

Dolzarbliqi. Ushbu tabiiy nanozarrachalar noyob xususiyatlarga ega bo'lib, ularni "aqli" transport vositalari roli uchun ideal nomzodlarga aylantiradi. Organizm uchun yaqin bo'lganligi sababli, ular immunitet tizimi uchun sun'iy nanozarrachalarga qaraganda ancha kamroq seziladi, bu esa rad etish xavfini kamaytiradi va qon aylanish vaqtini oshiradi. Ularning yuzasi tabiiy ravishda nishon-molekulalar bilan to'lib-toshgan bo'lib, ular molekulyar pochta indeksi kabi ma'lum turdagi nishon-hujayralarni topish va ular bilan o'zaro ta'sirlashishga yordam beradi. Bundan tashqari, ularning lipid qobig'i hujayra membranasiga o'xshaydi, bu ularga hujayralar bilan birlashish va o'z yukini samarali ravishda ichkariga o'tkazish imkonini beradi, bu esa miya kasalliklarini davolashda ayniqsa muhim bo'lgan asosiy biologik to'siqlarni, jumladan gematoensefalik to'siqlarni yengib o'tish imkonini beradi.

Kalit sozlari: ekzosomalar, dorilarga chidamlilik, maqsadli yetkazib berish, farmakokinetika, ksenobiotiklar transporti.

EXOSOMES AS MINI-TRANSPORTERS OF THERAPEUTIC PREPARATIONS AND BIOLOGICAL MEMBRANE DELIVERY: MECHANISMS, INTEGRATION, AND CLINICAL PROSPECTS (Review)

SUMMARY

Relevance. *These natural nanoparticles possess unique properties that make them ideal candidates for the role of "smart" vehicles. Being native to the body, they are much less noticeable to the immune system than artificial nanoparticles, which reduces the rejection risk and increases circulation time. Their surface is naturally dotted with label molecules that help them find and interact with specific types of target cells, similar to a molecular zip code.*

Moreover, their lipid membrane resembles a cell membrane, allowing them to merge with cells and effectively transfer their load inside, overcoming key biological barriers, including the blood-brain barrier, which is especially important for treating brain diseases.

Keywords: *exosomes, drug resistance, targeted delivery, pharmacokinetics, xenobiotic transport.*

ВВЕДЕНИЕ

Межклеточная коммуникация представляет собой фундаментальное условие для клеточного развития и поддержания гомеостаза многоклеточных организмов. Такая коммуникация может быть локальной или дистантной. Локальные взаимодействия осуществляются через прямой контакт, например, посредством щелевых контактов, соединяющих цитоплазму соседних клеток и обеспечивающих обмен сигнальными молекулами. Дистантная коммуникация опосредована молекулами, такими как гормоны, передающими сигналы через кровеносную систему, а также внеклеточными везикулами (ВВ) — мембранными структурами, транспортирующими клеточный груз (липиды, белки, рецепторы, эффекторные молекулы) к клеткам-реципиентам [1].

Выделяют три типа ВВ, классифицируемых по внутриклеточному происхождению: апоптотические тельца, микровезикулы и экзосомы [2]. Апоптотические тельца размером от 50 до 5000 нм содержат клеточные компоненты, включая ДНК, РНК и гистоновые белки. В процессе апоптоза они представляют это содержимое макрофагам, что приводит к поглощению клетки [3,4]. Микровезикулы (также известные как эктосомы, шеддинг-везикулы, микрочастицы, везикулы, происходящие от плазматической мембраны, экзовезикулы), размером от 50 нм до 1000 нм, образуются путем внешнего почкования от плазматической мембраны. Они транспортируют специфические белки и липиды для доставки в клетки-мишени [2]. Экзосомы, отличающиеся от микровезикул преимущественно внутриклеточным происхождением и размером (40–100 нм), составляют последнюю категорию (Рис. 1).

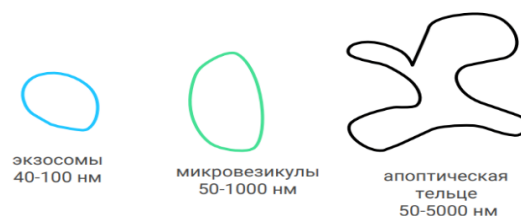


Рисунок 1. Типы микровезикул. Экзосома размером 40–100 нм (слева), микровезикулы размером 50–1000 нм (посередине), апоптотическое тело размером 50–5000 нм (справа).

Экзосомы интенсивно исследуются в последние десятилетия. Термин «экзосома» был введен Роуз Джонстон и коллегами в 1970 году при изучении созревающих ретикулоцитов, где наблюдалось формирование «внутриклеточного мешочка»,

заполненного однородными мембраносвязанными структурами. Эти везикулы образовывались внутри клетки и высвобождали содержимое наружу, что определило их название в противоположность эндоцитозу [5]. Экзосомы формируются из эндосом, имеют размер 40–100 нм [6], секретируются различными типами клеток и обнаруживаются в большинстве биологических жидкостей (кровь, слюна, моча). Они представляют собой наносферы с бислойной мембраной, содержащей липиды (холестерин, сфинголипиды, фосфоглицериды, церамиды, насыщенные жирные кислоты) и белки родительской клетки, включая транспортные белки, белки теплового шока, белки, связанные с биогенезом мультивезикулярного тела (МВТ), и тетраспанины [6]. Состав экзосом имеет критическое значение, выполняя роль биомаркера и определяя их функцию в биологических процессах.

БИОГЕНЕЗ И СОСТАВ ЭКЗОСОМ

Биогенез экзосом представляет собой сложный и многоступенчатый процесс, начинающийся внутри клетки. Он стартует с образования ранних эндосом, которые формируются путем инвагинации плазматической мембраны. В ходе этого процесса клетка захватывает небольшие объемы внеклеточной жидкости и мембранные белки [1,2]. По мере созревания ранние эндосомы преобразуются в поздние эндосомы. На этой стадии происходит ключевое событие: внутренняя мембрана поздних эндосом начинает инвагинировать внутрь своей полости, образуя небольшие везикулы, называемые интралюминальными везикулами (ИЛВ). Поздние эндосомы, содержащие эти ИЛВ, известны как мультивезикулярные тела (МВТ) [7].

МВТ могут сливаться с лизосомами, что приводит к деградации их содержимого путем гидролиза. Этот путь служит механизмом клеточного контроля качества, позволяя клеткам утилизировать ненужные или поврежденные компоненты [8,9]. Альтернативно, МВТ могут транспортироваться к плазматической мембране и сливаться с ней. В результате этого экзоцитоза ИЛВ высвобождаются в межклеточное пространство, и именно эти высвобожденные везикулы называются экзосомами.

Процесс секреции экзосом тщательно регулируется различными белками. Ключевую роль играют белки Rab-семейства (например, Rab27a, Rab27b, Rab35, Rab11), которые регулируют транспорт МВТ к плазматической мембране [8]. Кроме того, активация опухолевого супрессора p53 может стимулировать секрецию экзосом, регулируя транскрипцию генов, таких как TSAP6 и CHMP4C, что указывает на связь между клеточным стрессом и высвобождением экзосом [9]. Основные характеристики везикулярных молекул (ВМ) указаны на (таблице 1).

Подтипы	Размер	Происхождение и описание	Основные белковые маркеры
Экзосомы	30–150 нм	Эндосомальный путь формирует экзосомы через ранние эндосомы, которые созревают в мультивезикулярные тельца (МВТ). Образование и высвобождение МВТ и экзосом регулируются эндосомальными	Белки семейства тетраспанинов (CD9, CD63, CD81), белки теплового шока (HSP70 и HSP90), белки, участвующие в сортировке и эндосомальном транспорте, такие как TSG100 и Alix, и сфинголипидные церамиды

		сортировочными комплексами, необходимыми для пути транспорта (ESCRT) [15].	[7,8,9].
Экзосомы/микровезикулы (MB)	100–1000 нм	MB образуются путём прямого почкования плазматической мембраны клетки наружу. Считается, что для образования MB необходимы компоненты цитоскелета, такие как актин и микротрубочки, молекулярные моторы (кинезины и миозины), а также механизмы слияния (SNARE и факторы связывания) [10].	Селектины, интегрины, CD40L, фосфатидилсерин, клеточно-специфические маркеры [11].
Апоптотические тельца (ApoBD)	50 нм–5 мкм	Они образуются в результате фрагментации клеток в процессе запрограммированной смерти (апоптоза) [13].	В силу механизма их образования они обогащены гистоновыми белками и фосфатидилсерином и могут содержать фрагменты ДНК и органеллы [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Таблица 1. Основные характеристики везикулярных молекул

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СОСТАВ ЭКЗОСОМ

Молекулярный состав экзосом чрезвычайно разнообразен и специфичен для родительской клетки, что позволяет им выполнять дифференцированные функции в межклеточной коммуникации [11]. Экзосомы содержат широкий спектр белков, которые можно разделить на несколько категорий: К ним относятся компоненты ESCRT-системы (Endosomal Sorting Complex Required for Transport), такие как TSG101, Alix и CHMP4, а также белки Rab-семейства и аннексины.² Эти белки участвуют в формировании ИЛВ и их последующем высвобождении. Важнейшую роль играют тетраспанины (CD9, CD63, CD81, CD82), которые часто используются в качестве маркеров экзосом [19]. Также присутствуют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II, ко-стимуляторные молекулы (CD86) и молекулы адгезии (CD11b, CD54), которые обеспечивают взаимодействие с клетками-реципиентами и играют ключевую роль в иммуномодуляции [20]. Белки теплового шока (HSP70, HSP90) также обнаруживаются в экзосомах и способствуют загрузке пептидов на МНС-молекулы [23]. Включают структурные белки, такие как тубулин, актин и актин-связывающие белки, а также сигнальные белки (G-белки, протеинкиназы) [24]. Кроме белков, экзосомы обогащены специфическими липидами, включая холестерин, сфинголипиды (сфингомиелин, церамиды) и фосфатидилсерин, а также насыщенные жирные кислоты [26]. Эти липиды

не только поддерживают целостность везикулярной мембраны, но и играют важную роль в слиянии экзосом с мембранами клеток-реципиентов.

Основным компонентом для коммуникации экзосом является содержание разнообразных нуклеиновых кислот таких как мРНК, миРНК, длинные некодирующие РНК (днкРНК), тРНК, рРНК и даже различные формы ДНК (одноцепочечную, двухцепочечную, митохондриальную).

Эти нуклеиновые кислоты могут быть функциональными в клетках-реципиентах, регулируя экспрессию генов и влияя на клеточный фенотип, что подчеркивает их роль в передаче генетической информации [27].

Высокая гетерогенность состава экзосом, зависящая от типа родительской клетки и ее физиологического или патологического состояния, является как фундаментальным аспектом их биологии, так и значительным вызовом для их клинического применения.

Например, экзосомы, полученные от раковых клеток, содержат иной набор белков и миРНК по сравнению с экзосомами здоровых клеток, что делает их потенциальными биомаркерами для ранней диагностики рака яичников [17,27]. Эта гетерогенность, хотя и ценна для диагностики, представляет собой серьезное препятствие для разработки экзосомных терапевтических средств. Для обеспечения консистентности и целевой доставки в терапии необходима строгая стандартизация методов изоляции и очистки, а также точная характеристика груза. Неконтролируемая гетерогенность может привести к непредсказуемым эффектам *in vivo*, что подчеркивает важность детального изучения и контроля состава экзосом для их успешного клинического применения.

МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭКЗОСОМ С КЛЕТКАМИ-РЕЦИПИЕНТАМИ

После высвобождения в межклеточное пространство экзосомы могут взаимодействовать с клетками-реципиентами различными способами, обеспечивая эффективную передачу своего груза и модуляцию клеточных функций [22]. Эти механизмы определяют эффективность и специфичность экзосомной коммуникации:

Прямое слияние с плазматической мембраной. В некоторых случаях экзосомы могут напрямую сливаться с плазматической мембраной клетки-реципиента, высвобождая свое содержимое непосредственно в цитоплазму [28]. Этот механизм позволяет быстро и эффективно доставлять груз, минуя эндосомальный путь и потенциальную деградацию.

Специфические мембранные белки и липидный состав экзосомы и целевой клетки способствуют этому процессу.

Эндоцитоз (классический механизм). Это наиболее распространенный и многогранный механизм поглощения экзосом. Он включает несколько путей интернализации:

Клатрин-опосредованный эндоцитоз. Экзосомы интернализируются через клатрин-опосредованные ямки, которые затем образуют эндосомы [30]. Этот путь является одним из основных для поглощения различных рецепторов и связанных с ними лигандов.

Кавеолин-опосредованный эндоцитоз. Поглощение происходит через кавеолы, небольшие инвагинации плазматической мембраны, которые также формируют везикулы.³⁵

Микропиноцитоз (фагоцитоз). Крупные экзосомы или их агрегаты могут быть поглощены путем инвагинации плазматической мембраны, что особенно характерно для фагоцитирующих клеток, таких как макрофаги [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

После интернализации экзосомы, как правило, сливаются с эндосомальной мембраной, высвобождая свой груз в цитоплазму клетки-реципиента.

Рецептор-лигандное связывание. Поверхностные белки и липиды экзосом (например, тетраспанины, интегрины, молекулы МНС) могут специфически связываться с рецепторами на поверхности клеток-реципиентов [28]. Это связывание может инициировать сигнальные каскады внутри клетки-реципиента без интернализации экзосомы, или же способствовать последующему эндоцитозу, обеспечивая специфичность доставки груза к определенным типам клеток или тканей.

ЭКЗОСОМЫ КАК ТРАНСПОРТЕРЫ: МЕХАНИЗМЫ И МЕТОДЫ ИНТЕГРАЦИИ

Липосомы представляют собой искусственные везикулы с фосфолипидной мембраной, способные к самосборке в водной среде в частицы различных размеров и форм [36]. Полимерные наночастицы функционируют как системы доставки, обеспечивая захват, инкапсуляцию или присоединение молекул лекарственных веществ [37]. Обе платформы применяются для транспорта разнообразных лекарственных молекул, включая противоопухолевые, противогрибковые средства и анальгетики. Тем не менее, для липосом остается не до конца решенным вопрос достижения идеальных характеристик: способности избегать иммунного ответа, длительной циркуляции в кровотоке, стабильности и отсутствия токсичности [38]. Полимерные наночастицы, хотя и могут превосходить липосомы по стабильности, вызывают вопросы в отношении их биосовместимости и долгосрочной безопасности [39].

В данном контексте экзосомы или их миметики — благодаря присущим им свойствам идеальной системы доставки (длительный период полувыведения, естественная тропность к тканям, биосовместимость, низкая или нулевая токсичность) — представляются перспективной альтернативой, способной преодолеть ограничения, характерные для большинства липосомальных и полимерных систем [40]. Исследования по использованию экзосом в качестве средств доставки лекарств обобщены в таблице 2.

Объект исследования	Цель	Источник
Малые молекулы	Доставка доксорубина в опухолевую ткань	Tian et al., 2014 [45].
	Доставить паклитаксел и доксорубин через гематоэнцефалический барьер	Yan et al., 2015 [53].
Белок	Доставка каталазы через ГЭБ для лечения ПД	Li et al., 2015 [12].
Нуклеиновые кислоты		
siRNA	Экзосомы человека для доставки siRNA в Т-клетки	Tian et al, 2016
	Экзосомы для доставки siRNA в клеточную линию HeLa и фибросаркомы (клетки HT1080)	Shtam et al., 2018 [43].
	Доставка siRNA с использованием экзосом эндотелиального происхождения	Banizs et al., 2014 [8].
miRNA	Экзосома в противоопухолевую микроРНК в клетки рака молочной железы	Ohno et al., 2019 [33].

Таблица 2. Краткое изложение исследований, проведенных с использованием экзосом в качестве системы доставки лекарств.

Разнообразные терапевтические агенты, включая короткие интерферирующие РНК (siRNA), антагомиры, рекомбинантные белки и противовоспалительные препараты, могут доставляться с помощью экзосом, используя следующие основные подходы: 1. Изоляция экзосом из донорских клеток *ex vivo* с последующей загрузкой в них терапевтического препарата; 2. Загрузка донорских клеток терапевтическим препаратом, который затем включается в экзосомы в процессе их биогенеза; (3) Трансфекция донорских клеток ДНК, кодирующей терапевтический агент, с последующей его экспрессией и сортировкой в экзосомы [41]. Каждый метод обладает специфическими преимуществами и ограничениями (таблица 3), определяемыми уникальными свойствами экзосом, природой терапевтического агента и локализацией патологического очага.

Терапевтическое применение экзосом	Тип I	Тип II	Тип III
Сообщалось, что лекарства загружаются в экзосомы	Липофильные малые молекулы, такие как антиоксидант, куркумин, противораковые агенты, доксорубин и паклитаксел (PTX), а также модельный препарат родамин 123, каталаза, экзогенная siRNA [23].	PTX, этопозид, карбоплатин, иринотекан, эпирубицин и митоксантрон, докс, гентамицин, 5-фторурацил или карбоплатин, каталаза [27].	Комплементарная ДНК слияния OVAC1C2, pDNA для каталазы, GDNF, аденоассоциированные вирусные капсиды [26].
Недостатки	Относительно низкая грузоподъемность для уже многочисленных белков и нуклеиновых кислот в них [31]	Терапевтический белок может разрушаться в клетках-хозяевах [30].	Препарат ограничен, так как его кодирующая ДНК должна быть экспрессирована и отсортирована в экзосомах [33].
	Или терапевтический белок должен быть включен в полимерный наноконтейнер перед загрузкой в родительские клетки.		
	Количество лекарств, загруженных в экзосомы, трудно оценить в процессе процедуры загрузки.		
Преимущества	Значительно упростить процесс определения количества, стандартизации и единообразия формул экзосомальных лекарств.	Нацеливание экзосом на конкретный участок заболевания	Экзосомы могут содержать закодированный терапевтический белок, а также его генетический материал (ДНК и мРНК).
Общие	Нецитотоксические эффекты, высокая лекарственная активность и		

достоинства

низкий иммуногенный профиль

Таблица 3. Преимущество и недостатки каждого типа терапии.

Полученные таким образом модифицированные экзосомы способны транспортировать свой груз через гематоэнцефалический барьер и проявлять направленную биологическую активность в целевых клетках.

Помимо транспорта малых молекул, экзосомы также применяются для доставки крупных молекул, таких как белки. В исследованиях Haney and Klyachko экзосомы, загруженные антиоксидантным белком каталазой, эффективно транспортировались через ГЭБ, демонстрируя терапевтический эффект при болезни Паркинсона (БП) [45].

ЭКЗОСОМЫ КАК СРЕДСТВА ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОСТАВКИ siRNA ЭКЗОСОМАМИ

Экзосомы естественным образом транспортируют нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК) в целевые клетки, модулируя генетические процессы как в норме, так и при патологии. Эти свойства обусловили интерес к их применению в генной терапии для доставки терапевтических нуклеиновых кислот, способных изменять экспрессию генов при заболеваниях. Хотя siRNA — инструмент генной терапии для подавления целевых генов — обладает низкой стабильностью в кровотоке, экзосомы могут защищать и доставлять siRNA. Однако их полезность для доставки экзогенной siRNA требует дальнейшего изучения [46].

Пионерское исследование Alvarez-Erviti L., продемонстрировало доставку siRNA в мозг мышей с помощью экзосом. Последующая работа подтвердила доставку siRNA в человеческие Т-клетки и моноциты. Эти исследования были мотивированы дефицитом безопасных, эффективных и специфичных систем доставки генетического материала. Экзосомы рассматривались как перспективные векторы благодаря естественной способности к межклеточному переносу РНК и низкой иммуногенности. Экзосомы получали дифференциальным центрифугированием из клеток периферической крови, ТВ-177 (рак легкого) и HeLa. Загрузка siRNA: Сравнивались химическая трансфекция (неэффективна) и электропорация (успешна, подтверждено вестерн-/нозерн-блоттингом, конфокальной микроскопией, проточной цитометрией).

Экзосомы плазмы, загруженные siRNA против MAPK-1 (меченной Alexa Fluor 488) методом электропорации, культивировали с моноклеарными клетками периферической крови (МНПК). Флуоресценция в цитоплазме клеток-реципиентов и проточная цитометрия подтвердили доставку. Иммуноблоттинг показал снижение экспрессии MAPK-1, доказывая посттранскрипционное подавление гена и функциональность доставленной siRNA [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Подтверждение функциональности и применимости в разных системах

В исследованиях Shtam T.A., экзосомы из клеток HeLa, загруженные siRNA против RAD51 (мишени для подавления роста раковых клеток), эффективно доставляли siRNA в клетки HeLa и HT1080 (подтверждено конфокальной микроскопией и проточной цитометрией). Вестерн-блоттинг показал значительное снижение уровней белков RAD51 и RAD52, подтверждая функциональность siRNA после доставки и потенциал экзосом как терапевтических векторов [48].

В исследованиях по изучению эндотелиальных экзосом Yang T., выявил связь эндотелиальных экзосом с патологиями (сосудистое воспаление, атеросклероз), их

способность доставлять экзогенный груз была неизвестна. Экзосомы, выделенные из эндотелиальных клеток (фльтрация + ультрацентрифугирование), загружали siRNA методом электропорации. При инкубации с эндотелиальными клетками, временно трансфицированными вектором pGL2 (экспрессирующим люциферазу), экзосомы, несущие siRNA против pGL2, вызывали значительное снижение экспрессии люциферазы [49]. Это доказывает способность эндотелиальных экзосом доставлять функциональный экзогенный груз *in vitro*.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЭКЗОСОМ ТРАНСПОРТЕРОВ.

ДОСТАВКА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Rahmani и соавт. указывают, что инженерные экзосомы эффективно использовались для доставки темозоломида при лечении глиобластомы, обеспечивая улучшенное проникновение препарата и нацеливание на опухоль. Liang и коллеги подчеркивают, что доставка siRNA, нацеленного на сигнальный путь STAT3, усиливала противоопухолевый эффект. Zeng и соавт. сообщают, что экзосомы, полученные из МСК и несущие miR-34a вместе с CDA, вызывали выраженный апоптоз в моделях глиобластомы [51]. Kim и коллеги, а также Sun и соавт. продемонстрировали, что паклитаксел-загруженные экзосомы, полученные соответственно из макрофагов и раковых клеток, вызывали регрессию опухолей поджелудочной железы и легких и повышали концентрацию препарата в целевых тканях [52]. Aliabadi и соавт. отметили, что экзосомы могут преодолевать множественную лекарственную устойчивость при раке молочной железы путем доставки siRNA, направленного против P-gp и MCL-1. Jiang и коллеги показали, что системы CRISPR-Cas9, доставленные с помощью экзосом, способствуют восстановлению химиочувствительности клеток рака желудка за счет нацеливания на путь HMGA2/mTOR/P-gp [53].

Как отмечают Shi et al., заживление повреждений сухожилий и связок также может выиграть от экзосомной терапии. Механизмы такого действия включают стимуляцию пролиферации теноцитов, усиление синтеза коллагена I типа и модуляцию местного воспалительного ответа [54]. Согласно их данным, инъекции экзосом в зону повреждения демонстрируют потенциал в ускорении репаративных процессов и улучшении биомеханических свойств восстанавливаемой ткани. Cosenza et al. подчеркивают, что помимо прямого терапевтического воздействия, экзосомы обладают значительным диагностическим и мониторинговым потенциалом в ортобиологии [55]. Уникальные профили микроРНК и белков, содержащиеся в экзосомах, циркулирующих в синовиальной жидкости или периферической крови, могут служить отражением патологических изменений в тканях суставов. Это делает экзосомы перспективными источниками биомаркеров для ранней диагностики заболеваний, таких как остеоартрит, оценки степени повреждения и объективного мониторинга ответа на терапию [56, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экзосомы — природные мини-транспортёры, обладающие уникальной комбинацией биосовместимости, низкой иммуногенности и способностью преодолевать биологические барьеры, включая гематоэнцефалический. Их липидная мембрана и поверхностные белки (тетраспанины, интегрины) формируют высокоспецифическую адресную систему, обеспечивающую интеграцию терапевтических агентов — от малых молекул и белков до нуклеиновых кислот и систем генного редактирования (Kalluri & LeBleu, 2020). Интеграция экзосомных технологий с современными методами

биоинженерии, включая модификацию поверхности и оптимизацию загрузки, открывает перспективу создания персонализированных платформ для лечения онкологических, нейродегенеративных и регенеративных заболеваний (El Andaloussi et al., 2023).

Клиническая реализация требует стандартизации протоколов выделения и характеристики, преодоления гетерогенности, масштабирования производства по стандартам GMP и оценки долгосрочной безопасности. Ожидается, что в течение ближайших 5–10 лет развитие высокопроизводительных технологий производства и применение искусственного интеллекта для профилирования экзосом ускорят их переход от экспериментальных моделей к рутинной клинической практике, сделав их ключевым элементом целевых терапевтических стратегий нового поколения.

Список использованной литературы

1. Abraham S, Soundararajan CC, Vivekanandhan S, Behari M. Erythrocyte antioxidant enzymes in Parkinson's disease. *Indian J Med Res.* 2005; 121:111-115.
2. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009; 41:40-59.
3. Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin HF, Betts C, Lakhal S, Wood MJA. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol.* 2011; 29:341-345.
4. Ambani LM, Van Woert MH, Murphy S. Brain peroxidase and catalase in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1975; 32:114-118.
5. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm.* 2007; 4:807-818.
6. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett.* 2008; 267:133-164.
7. Aryani A, Denecke B. Exosomes as a nanodelivery system: a key to the future of neuromedicine? *Mol Neurobiol.* 2016; 53:818-834.
8. Banizs AB, Huang T, Dryden K, Berr SS, Stone JR, Nakamoto RK, et al. In vitro evaluation of endothelial exosomes as carriers for small interfering ribonucleic acid delivery. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9:4223-4230.
9. Barrie W, Yang Y, Irving-Pease EK, Attfield KE, Scorrano G, Jensen LT, et al. Elevated genetic risk for multiple sclerosis emerged in steppe pastoralist populations. *Nature.* 2024;625(7994):321-328.
10. Bashyal S, Thapa C, Lee S. Recent progresses in exosome-based systems for targeted drug delivery to the brain. *J Control Release.* 2022; 348:723-744.
11. Bayat F, Hosseinpour-Moghadam R, Mehryab F, Fatahi Y, Shakeri N, Dinarvand R, et al. Potential application of liposomal nanodevices for non-cancer diseases: an update on design, characterization and biopharmaceutical evaluation. *Adv Colloid Interface Sci.* 2020; 277:102121.
12. Chen J, Li P, Zhang T, Xu Z, Huang X, Wang R, et al. Review on strategies and technologies for exosome isolation and purification. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022; 9:811971.
13. Chen YS, Ng HY, Chen YW, Cho DY, Ho CC, Chen CY, et al. Additive manufacturing of Schwann cell-laden collagen/alginate nerve guidance conduits by freeform reversible

- embedding regulate neurogenesis via exosomes secretion towards peripheral nerve regeneration. *Biomater Adv.* 2023; 146:213276.
14. Croese T, Furlan R. Extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med.* 2018; 60:52-61.
 15. Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbruzzese JL, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14:4491-4499.
 16. Dilsiz N. Exosomes as new generation vehicles for drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2024;105562.
 17. Dong B, Wang C, Zhang J, Zhang J, Gu Y, Guo X, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate the inflammation of severe steroid-resistant asthma by reshaping macrophage polarization. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12:1-17.
 18. Ebadi M, Srinivasan SK, Baxi MD. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 1996; 48:1-19.
 19. Filipović L, Kojadinović M, Popović M. Exosomes and exosome-mimetics as targeted drug carriers: where we stand and what the future holds? *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022; 68:103057.
 20. Gao P, Li X, Du X, Liu S, Xu Y. Diagnostic and therapeutic potential of exosomes in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13:790863.
 21. Haney MJ, Klyachko NL, Zhao YL, Gupta R, Plotnikova EG, He ZJ, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release.* 2015; 207:18-30.
 22. Ji P, Yang Z, Li H, Wei M, Yang G, Xing H, et al. Smart exosomes with lymph node homing and immune-amplifying capacities for enhanced immunotherapy of metastatic breast cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021; 26:987-996.
 23. Jiang L, Zhang Y, Liu T, Wang J, Shi X, Wu D, et al. Engineered exosomes with EGFRvIII scFv for targeted delivery of miR-34a/CDA in glioblastoma therapy. *Theranostics.* 2023;13(2):551-566.
 24. Khan I, Gothwal A, Mishra G, Gupta U. Polymeric micelles. *Functional Biopolymers.* 2018:1-29.
 25. Kim MS, Haney MJ, Batrakova EV. Exosome-based delivery of super-repressor I κ B α relieves neuroinflammation. *Nanomedicine.* 2017;13(1):1-11.
 26. Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, Mahajan V, Deygen I, Klyachko NL, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine.* 2016;12(3):655-664.
 27. Knox EG, Aburto MR, Clarke G, Cryan JF, O'Driscoll CM. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry.* 2022;27(6):2659-2673.
 28. Kumari M, Anji A. Small but Mighty—Exosomes, Novel Intercellular messengers in Neurodegeneration. *Biology.* 2022;11(3):413.
 29. Martano S, De Matteis V, Cascione M, Rinaldi R. Inorganic nanomaterials versus polymer-based nanoparticles for overcoming neurodegeneration. *Nanomaterials.* 2022;12(14):2337.
 30. Mehryab F, Rabbani S, Shahhosseini S, Shekari F, Fatahi Y, Baharvand H, et al. Exosomes as a next-generation drug delivery system: an update on drug loading approaches, characterization, and clinical application challenges. *Acta Biomater.* 2020; 113:42-62.

31. Narang P, Shah M, Beljanski V. Exosomal RNAs in diagnosis and therapies. *Non-coding RNA Res.* 2022;7(1):7-15.
32. Nowell J, Blunt E, Edison P. Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Mol Psychiatry.* 2023;28(1):217-229.
33. Ohno S, Takanashi M, Sudo K, Ueda S, Ishikawa A, Matsuyama N, et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells. *Mol Ther.* 2013; 21:185-191.
34. Pardridge WM. Drug transport across the blood–brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32:1959-1972.
35. Peng Q, Zhang S, Yang Q, Zhang T, Wei XQ, Jiang L, et al. Preformed albumin corona, a protective coating for nanoparticles-based drug delivery system. *Biomaterials.* 2013; 34:8521-8530.
36. Pu L, Wang L, Zhang R, Zhao T, Jiang Y, Han L. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Stroke.* 2023;54(5):1330-1339.
37. Rani S, Ritter T. The exosome-a naturally secreted nanoparticle and its application to wound healing. *Adv Mater.* 2015.
38. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? *AAPS J.* 2009; 11:495-510.
39. Rehman FU, Liu Y, Zheng M, Shi B. Exosomes based strategies for brain drug delivery. *Biomaterials.* 2023; 293:121949.
40. Riederer P, Sofic E, Rausch WD, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, et al. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J Neurochem.* 1989; 52:515-520.
41. Salarpour S, Barani M, Pardakhty A, Khatami M, Chauhan NPS. The application of exosomes and exosome-nanoparticle in treating brain disorders. *J Mol Liq.* 2022; 350:118549.
42. Sarko DK, McKinney CE. Exosomes: origins and therapeutic potential for neurodegenerative disease. *Front Neurosci.* 2017; 11:82.
43. Shtam TA, Kovalev RA, Varfolomeeva EY, Makarov EM, Kil YV, Filatov MV. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro. *Cell Commun Signal.* 2013; 11:1186-1196.
44. Sun DM, Zhuang XY, Xiang XY, Liu YL, Zhang SY, Liu CR, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol Ther.* 2010; 18:1606-1614.
45. Tian YH, Li SP, Song J, Ji TJ, Zhu MT, Anderson GJ, et al. A doxorubicin delivery platform using engineered natural membrane vesicle exosomes for targeted tumor therapy. *Biomaterials.* 2014; 35:2383-2390.
46. Turturici G, Tinnirello R, Sconzo G, Geraci F. Extracellular membrane vesicles as a mechanism of cell-to-cell communication: advantages and disadvantages. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014;306:C621-C633.
47. Veronese FM, Caliceti P, Schiavon O, Sergi M. Polyethylene glycol-superoxide dismutase, a conjugate in search of exploitation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54:587-606.

48. Wahlgren J, Karlson TDL, Brisslert M, Sani FV, Telemo E, Sunnerhagen P, et al. Plasma exosomes can deliver exogenous short interfering RNA to monocytes and lymphocytes. *Nucleic Acids Res.* 2012;40: e130.
49. Wang X, Zhou Y, Gao Q, Ping D, Wang Y, Wu W, et al. The role of exosomal microRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020.
50. Wang Z, Zhao F, Zhao Y, Bai L, Hang R. Simultaneously enhanced osteogenesis and angiogenesis via macrophage-derived exosomes upon stimulation with titania nanotubes. *Biomater Adv.* 2022; 134:112708.
51. Wu DC, Teismann P, Tieu K, Vila M, Jackson-Lewis V, Ischiropoulos H, et al. NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:6145-6150.
52. Yadollahi M, Karajizadeh M, Bordbar N, Ghahramani Z. Incidence and pattern of traumatic spine injury in a single level I trauma center of southern Iran. *Chin J Traumatol.* 2023;26(4):199-203.
53. Yang TZ, Martin P, Fogarty B, Brown A, Schurman K, Phipps R, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood–brain barrier for brain cancer therapy in Danio Rerio. *Pharm Res.* 2015; 32:2003-2014.
54. Yoshida K, Burton GF, McKinney JS, Young H, Ellis EF. Brain and tissue distribution of polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase in rats. *Stroke.* 1992; 23:865-869.
55. Zhang J, Guan J, Niu X, Hu G, Guo S, Li Q, et al. Exosomes released from human induced pluripotent stem cells-derived MSCs facilitate cutaneous wound healing by promoting collagen synthesis and angiogenesis. *J Transl Med.* 2015; 13:1-14.
56. Zou Y, Li L, Li Y, Chen S, Xie X, Jin X, et al. Restoring cardiac functions after myocardial infarction–ischemia/reperfusion via an exosome anchoring conductive hydrogel. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(48):56892-56908.