

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.127.-005.8

DOI: 10.17816/pmj38476-84

ЭКЗОСОМЫ И ИНФАРКТ МИОКАРДА: НАУЧНЫЙ И ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС

О.В. Хлынова*, Р.А. Родионов, Н.С. Карпунина, Е.А. Шишкина

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

EXOSOMES AND MYOCARDIAL INFARCTION: SCIENTIFIC AND PRACTICAL INTEREST

O.V. Khlynova*, R.A. Rodionov, N.S. Karpunina, E.A. Shishkina

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Представлен обзор литературы о биологической роли экзосом в патофизиологии ряда патологических состояний, включая поражение сердечной мышцы в варианте инфаркта миокарда. В последнее десятилетие экзосомы стали активно изучаться, появилось множество данных об их природе и роли в межклеточном транспорте и сигналинге как в норме, так и при патологии. Экзосомы являются важными носителями биологической информации, облегчающими межклеточную коммуникацию и участвующими в патофизиологии различных сердечно-сосудистых заболеваний. При инфаркте миокарда массивная гибель кардиомиоцитов вызывает сильную воспалительную реакцию, которая является жизненно важным процессом повреждения, восстановления и ремоделирования сердца. Все больше данных свидетельствует о том, что экзосомы участвуют в воспалительной реакции и иммунной регуляции после инфаркта миокарда.

Ключевые слова. Экзосомы, патология, инфаркт миокарда.

© Хлынова О.В., Родионов Р.А., Карпунина Н.С., Шишкина Е.А., 2021

тел.: +7 902 478 34 82

e-mail: olgakhlynova@mail.ru

[Хлынова О.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии; Родионов Р.А. – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Карпунина Н.С. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Шишкина Е.А. – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии].

© Khlynova O.V., Rodionov R.A., Karpunina N.S., Shishkina E.A., 2021

tel: +7 902 478 34 82

e-mail: olgakhlynova@mail.ru

[Khlynova O.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Therapy and Cardiology; Rodionov R.A. – postgraduate student of Department of Hospital Therapy and Cardiology; Karpunina N.S. – MD, PhD, Assistant Professor, Professor of Department of Hospital Therapy and Cardiology; Shishkina E.A. – MD, PhD, Assistant Professor of Department of Hospital Therapy and Cardiology].

A review of the literature on the biological role of exosomes in the pathophysiology of a number of pathological conditions, including damage to the heart muscle in the variant of myocardial infarction (MI), is presented. In the last decade, exosomes have begun to be actively studied; a lot of data have appeared on their nature and role in intercellular transport and signaling both in normal conditions and in pathology. Exosomes are important carriers of biological information, facilitating intercellular communication and participating in the pathophysiology of various cardiovascular diseases. In myocardial infarction, massive cardiomyocyte death triggers a strong inflammatory response, which is a vital process for cardiac damage, repair, and remodeling. A growing body of evidence suggests that exosomes are involved in the inflammatory response and immune regulation after MI.

Keywords. Exosomes, pathology, myocardial infarction.

Экзосомы – это подгруппа внеклеточных везикул, обычно размером от 40 до 200 нм, высвобождающихся в результате экзоцитоза [1–3] из многих типов клеток, включая стволовые клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты и опухолевые клетки [4, 5]. Кроме того, экзосомы обнаруживаются в жидкостях организма, таких как кровь, моча, слюна и грудное молоко. Экзосомы содержат набор специфических и сходных поверхностных белков, таких как CD9, CD63, CD81 и т.д. [6]. Высвобождение экзосом из клетки регулируется, с одной стороны, в основном определенными RAB GTPase (Rab27a/b и Rab35) [7]. С другой стороны, индуцированная секреция и содержание белка в экзосомах регулируются патологическими изменениями окружающей среды, включая гипоксию, лихорадку и лечение этанолом [8, 9]. Экзосомы могут опосредовать локальную и системную межклеточную коммуникацию через доставку белков, мРНК и микроРНК, которые индуцируют физиологические изменения в клетках-реципиентах [10, 11]. Механизмы индуцированной экзосомами передачи сигнала до конца не выяснены. Недавние исследования предполагают, что передача сигнала может проходить через опосредованные рецептором-лигандом взаимодействия или экзосомальную интернализацию, что в итоге приводит к секреции содержимого экзосом непосредственно в цитоплазму клетки-реципиента [12].

ПЕРЕНОС ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ МИКРОРНК В ЗОНУ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Исследователи предполагают, что ткань миокарда секретирует экзосомы, и это может быть важным механизмом, участвующим в гетероцеллюлярной коммуникации во взрослом сердце, особенно экзосомы, возникающие в пограничной зоне при инфаркте миокарда (ИМ) [13–16]. Кроме того, следует отметить, что тип и количество экзосом, полученных из пограничной зоны и нормального миокарда, были различными. Канадские исследователи сообщили, что экзосомы из того же источника не доставляют функциональные нуклеиновые кислоты, что говорит о селективности и важности экзосомального переноса микроРНК. В исследовании на людях miR-1 и miR-133a повышены в сыворотке крови пациентов с острым коронарным синдромом. Кроме того, используя мышиную модель ИМ, авторы показали, что miR-133a высвобождается в экзосомах кардиомиоцитов при ишемии [17]. Экспериментальные данные также свидетельствовали о том, что сердечная функция улучшалась при введении сердечных клеток-предшественников (CPCs) и индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1). Экзосомы, секретируемые из сверхэкспрессированных эндотелиальных клеток HIF1 (ECs), могут быть поглощены трансплантированными CPCs в зоне

инфаркта и повышать уровни miR-126 и miR-210 в CPCs. Это исследование проливает свет на то, как микроРНК транспортируется через экзосомы и может действовать как потенциальный механизм молекулярных перекрестных помех (Crosstalk) [18]. Было выяснено, что miR-214 повышается в сердце после ишемии [19], также установлено, что она секретируется в экзосомах из эндотелиальных клеток человека [20]. S. Sahoo et al. [21] предположили, что циркулирующие экзосомы, секретируемые стволовыми клетками CD34+ человека, обогащены miR-126, и уровень miR-126 в циркуляции может означать мобилизацию и высвобождение экзосом из стволовых клеток. Интересно, что в более позднем исследовании оценивались экзосомы, секретируемые из CPCs: обнаружено, что 7 микроРНК были дифференцированно экспрессированы в экзосомах, секретируемых из CPCs при гипоксии и нормоксии; miR-103 и miR-105b были повышены в ECs и фибробластах, поскольку эти клетки поглощают экзосомы из CPCs [22]. Все вышеприведенные результаты свидетельствуют, что экзосомы транспортируют информацию о микроРНК, а различные клеточные экзосомы индуцируют селективную экспрессию профиля микроРНК, которая может защитить клетку от гибели при ишемии.

ОПОСРЕДОВАННАЯ ЭКЗОСОМАМИ МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КОММУНИКАЦИЯ

Межклеточная связь необходима многоклеточным организмам для поддержания жизнедеятельности. Высвобождение экзосом является важным элементом контакта между клетками. Установлено, что экзосомы опосредуют связь между эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, сердечными миоцитами, стволовыми клетками

и фибробластами [23–26]. Известно, что экзосомы из культивируемых мышечных кардиомиоцитов HL-1 содержали 1595 различных РНК, и 423 из них могли быть непосредственно связаны с биологической сетью из 33 генов, кодирующих белки. Более того, эти экзосомы были интернализированы фибробластами, когда при совместном культивировании был возможен перенос экзосомальной ДНК в фибробласты-мишени, где экзосомы с окрашенными ДНК были замечены в цитозоле фибробластов и даже в ядрах. Исследователи предлагают новую концепцию в коммуникации кардиомиоцитов, предполагая, что экзосомы способны передавать белковую или генетическую информацию клеткам-реципиентам. Недавно Bang et al. [23] сообщили, что miR-21* избирательно упаковывается в фибробластсекретированные экзосомы, которые могут быть поглощены кардиомиоцитами и впоследствии индуцировать гипертрофию миокарда. В другой работе 16-кДа N-концевой фрагмент пролактина (16K PRL) не только индуцировал экспрессию miR-146a в ECs, но и усиливал высвобождение обогащенных miR-146a экзосом из ECs, кроме того, miR-146a, функционируя в кардиомиоците, подавляет экспрессию нескольких генов-мишеней. Было установлено, что эндотелиальные экзосомы могут быть поглощены кардиомиоцитами. Это открытие показало связь между ECs и кардиомиоцитами через экзосомы [26, 27]. В диабетической модели на крысах было выявлено, что обогащенные miR-320 экзосомы, секретируемые кардиомиоцитами, могут быть поглощены ECs и впоследствии уменьшать образование *in vitro* капилляроподобных структур (tube formation). Недавно сообщалось, что экзосомы, полученные из эмбриональных ство-

ловых клеток, увеличивают выживаемость CPCs, стимулирование клеточного цикла через восемь недель после ИМ на мышинных моделях [28]. Известно, что ремоделирование сердца после ИМ осложняется, и сигнальные пути взаимодействуют друг с другом. МикроРНК могут регулировать экспрессию белков-мишеней и опосредуют сердечную защиту после ИМ, но ключевая молекула неясна. В будущих исследованиях крайне важно определить ключевые клетки или экзосомы, которые возможно получить из крови.

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКЗОСОМ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Недавние исследования показывают, что благотворное влияние стволовых клеток на восстановление поврежденного миокарда происходит через высвобождение экзосом. Однократное внутривенное введение экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, уменьшало размер инфаркта на 45 % в модели ишемии-реперфузии мышей. Кроме того, лечение экзосомами может уменьшить системное воспаление у мышей после ишемии-реперфузии миокарда [29]. Интересно, что экзосомы, полученные из CPCs и введенные в ишемизированную зону миокарда, уменьшали размер рубца и увеличивали жизнеспособную массу миокарда, в частности, было показано, что miR-146a индуцирует основные кардиопротективные эффекты секретируемых CPCs экзосом [30]. Было также показано, что CPCs способствуют ангиогенезу и выживанию сердечных миоцитов *in vitro* [22, 31]. Кроме того, Khan et al. [28] продемонстрировали, что мышинные экзосомы, полученные из эмбриональных стволовых клеток, обладают способно-

стью улучшать выживаемость ишемизированного участка миокарда, что отражается в усилении неоваскуляризации, выживаемости кардиомиоцитов и снижении фиброза после ИМ. В модели ишемии/реперфузии крыс сообщалось, что экзосомы, выделенные из крови здоровых (контрольные группы), защищают ишемизированный миокард. Выяснено, что экзосомы доставляют эндогенные защитные сигналы в миокард по пути, включающему toll-подобный рецептор 4 и классический кардиопротекторный белок теплового шока 70 (HSP) [32]. Экзосомы, секретируемые из сверхэкспрессирующих мезенхимальных стволовых клеток GATA-4, улучшали сократительную функцию сердца и уменьшали размер инфаркта, высвобождая множество miRs, ответственных за активацию сигнального пути выживания клеток [33]. Мы видим, что экзосомы, особенно секретируемые CPC и эмбриональными стволовыми клетками, играют защитную роль и улучшают процессы ремоделирования сердца после ИМ.

Выводы

Таким образом, на наш взгляд, изучение роли экзосом и их значимости в межклеточном транспорте и сигналинге как в норме, так и при патологии является достаточно перспективным направлением в современной медицине, включая фундаментальную и практическую кардиологию. Особенный интерес представляет функциональная роль экзосом в развитии воспалительной реакции и иммунной регуляции во время и после перенесенного ИМ, что может открыть новые направления в разработке мер профилактики, терапии и реабилитации при данном патологическом состоянии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: E29–E322.
2. Ailawadi S., Wang X., Gu H., Fan G.C. Pathologic function and therapeutic potential of exosomes in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1–11.
3. Das S., Halushka M.K. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 199–206.
4. Frydrychowicz M., Kolecka-Bednarczyk A., Madejczyk M., Yasar S., Dworacki G. Exosomes – structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2–10.
5. Shuijter J.P., Verhage V., Deddens J.C., van den Akker F., Doevendans P.A. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 302–311.
6. Vlassov A.V., Magdaleno S., Setterquist R., Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 940–948.
7. Ostrowski M., Carmo N.B., Krumeich S., Fangel I., Raposo G., Savina A. et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 19–30.
8. de Jong O.G., Verbaas M.C., Chen Y., Vader P., Gremmels H., Posthuma G. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J Extracell Vesicles* 2012; 1.
9. Malik Z.A., Kott K.S., Poe A.J., Kuo T., Chen L., Ferrara K.W. et al. Cardiac myocyte exosomes: stability, HSP60, and proteomics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H954–965.
10. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A., Sjostrand M., Lee J.J., Lotvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654–659.
11. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G. et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012; 18: 883–891.
12. O'Loughlin A.J., Woffindale C.A., Wood M.J. Exosomes and the emerging field of exosome-based gene therapy. *Curr Gene Ther* 2012; 12: 262–274.
13. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu L.M., Moccetti T., Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 354605.
14. Manole C.G., Cismasiu V., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2284–2296.
15. Emanuelli C., Shearn A.I., Angelini G.D., Saboo S. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. *Vascul Pharmacol* 2015; 71: 24–30.
16. Kanada M., Bachmann M.H., Hardy J.W., Frimannson D.O., Bronsart L., Wang A. et al. Differential fates of biomolecules delivered to target cells via extracellular vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015; 112: E1433–E42.
17. Kuwabara Y., Ono K., Horie T., Nishi H., Nagao K., Kinoshita M. et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease

indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 446–454.

18. Ong S.G., Lee W.H., Huang M., Dey D., Kodo K., Sanchez-Freire V. *et al.* Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer. *Circulation* 2014; 130: S60–S69.

19. Aurora A.B., Mahmoud A.I., Luo X., Johnson B.A., van Rooij E., Matsuzaki S. *et al.* MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca(2)(+) overload and cell death. *J Clin Invest* 2012; 122: 1222–1232.

20. van Balkom B.W., de Jong O.G., Smits M., Brummelman J., den Ouden K., de Bree P.M. *et al.* Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood* 2013; 121: 3997–4006. S1-15.

21. Saboo S., Klychko E., Thorne T., Misener S., Schultz K.M., Millay M. *et al.* Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res* 2011; 109: 724–728.

22. Gray W.D., French K.M., Ghosh-Choudhary S., Maxwell J.T., Brown M.E., Platt M.O. *et al.* Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology. *Circ Res* 2015; 116: 255–263.

23. Bang C., Batkai S., Dangwal S., Gupta S.K., Foinquinos A., Holzmann A. *et al.* Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014; 124: 2136–2146.

24. Hergenreider E., Heydt S., Treguer K., Boettger T., Horrevoets A.J., Zeiber A.M. *et al.* Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 249–256.

25. Wang X., Huang W., Liu G., Cai W., Millard R.W., Wang Y. *et al.* Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 74: 139–150.

26. Waldenstrom A., Genneback N., Hellman U., Ronquist G. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One* 2012; 7: e34653.

27. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M., Hagbikia A., Nguyen N.Q., Scherr M. *et al.* MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013; 123: 2143–2154.

28. Khan M., Nickoloff E., Abramova T., Johnson J., Verma S.K., Krishnamurthy P. *et al.* Embryonic Stem Cell-Derived Exosomes Promote Endogenous Repair Mechanisms and Enhance Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Circulation Research* 2015; 117: 52–64.

29. Arslan F., Lai R.C., Smeets M.B., Akeroyd L., Choo A., Aguor E.N. *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2013; 10: 301–312.

30. Ibrahim A.G., Cheng K., Marban E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 606–619.

31. Barile L., Lionetti V., Cervio E., Matteucci M., Gherghiceanu M., Popescu L.M. *et al.* Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 530–541.

32. Vicencio J.M., Yellon D.M., Sivaraman V., Das D., Boi-Doku C., Arjun S. et al. Plasma Exosomes Protect the Myocardium From Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65: 1525–1536.

33. Yu B., Kim H.W., Gong M., Wang J.C., Millard R.W., Wang Y.G. et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *International Journal of Cardiology* 2015; 182: 349–360.

REFERENCES

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: E29–E322.
2. Ailawadi S., Wang X., Gu H., Fan G.C. Pathologic function and therapeutic potential of exosomes in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1–11.
3. Das S., Halusbka M.K. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 199–206.
4. Frydrychowicz M., Kolecka-Bednarczyk A., Madejczyk M., Yasar S., Dworacki G. Exosomes – structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2–10.
5. Sluijter J.P., Verhage V., Deddens J.C., van den Akker F., Doevendans P.A. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 302–311.
6. Vlassov A.V., Magdaleno S., Setterquist R., Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 940–948.
7. Ostrowski M., Carmo N.B., Krumeich S., Fanget I., Raposo G., Savina A. et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 19–30.
8. de Jong O.G., Verhaar M.C., Chen Y., Vader P., Gremmels H., Posthuma G. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J Extracell Vesicles* 2012; 1.
9. Malik Z.A., Kott K.S., Poe A.J., Kuo T., Chen L., Ferrara K.W. et al. Cardiac myocyte exosomes: stability, HSP60, and proteomics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H954–965.
10. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A., Sjostrand M., Lee J.J., Lotvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654–659.
11. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G. et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012; 18: 883–891.
12. O'Loughlin A.J., Woffindale C.A., Wood M.J. Exosomes and the emerging field of exosome-based gene therapy. *Curr Gene Ther* 2012; 12: 262–274.
13. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu L.M., Moccetti T., Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 354605.
14. Manole C.G., Cismasiu V., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Experimental acute myocardial infarction: telocytes

involvement in neo-angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2284–2296.

15. Emanuelli C., Shearn A.I., Angelini G.D., Saboo S. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. *Vascu Pharmacol* 2015; 71: 24–30.

16. Kanada M., Bachmann M.H., Hardy J.W., Frimannson D.O., Bronsart L., Wang A. et al. Differential fates of biomolecules delivered to target cells via extracellular vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015; 112: E1433–E42.

17. Kuwabara Y., Ono K., Horie T., Nishi H., Nagao K., Kinoshita M. et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 446–454.

18. Ong S.G., Lee W.H., Huang M., Dey D., Kodo K., Sanchez-Freire V. et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer. *Circulation* 2014; 130: S60–S69.

19. Aurora A.B., Mahmoud A.I., Luo X., Johnson B.A., van Rooij E., Matsuzaki S. et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca(2+)(+) overload and cell death. *J Clin Invest* 2012; 122: 1222–1232.

20. van Balkom B.W., de Jong O.G., Smits M., Brummelman J., den Ouden K., de Bree P.M. et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood* 2013; 121: 3997–4006. S1-15.

21. Saboo S., Klychko E., Thorne T., Misener S., Schultz K.M., Millay M. et al. Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res* 2011; 109: 724–728.

22. Gray W.D., French K.M., Ghosh-Choudhary S., Maxwell J.T., Brown M.E., Platt M.O. et al. Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology. *Circ Res* 2015; 116: 255–263.

23. Bang C., Batkai S., Dangwal S., Gupta S.K., Foinquinos A., Holzmann A. et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014; 124: 2136–2146.

24. Hergenreider E., Heydt S., Treguer K., Boettger T., Horrevoets A.J., Zeiber A.M. et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 249–256.

25. Wang X., Huang W., Liu G., Cai W., Millard R.W., Wang Y. et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 74: 139–150.

26. Waldenstrom A., Genneback N., Hellman U., Ronquist G. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One* 2012; 7: e34653.

27. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M., Hagbikia A., Nguyen N.Q., Scherr M. et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013; 123: 2143–2154.

28. Khan M., Nikoloff E., Abramova T., Johnson J., Verma S.K., Krishnamurthy P. et al. Embryonic Stem Cell-Derived Exosomes Promote Endogenous Repair Mechanisms and Enhance Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Circulation Research* 2015; 117: 52–64.

29. Arslan F., Lai R.C., Smeets M.B., Akeroyd L., Choo A., Aguor E.N. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2013; 10: 301–312.
30. Ibrahim A.G., Cheng K., Marban E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 606–619.
31. Barile L., Lionetti V., Cervio E., Matteucci M., Gherghiceanu M., Popescu L.M. et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 530–541.
32. Vicencio J.M., Yellon D.M., Sivaraman V., Das D., Boi-Doku C., Arjun S. et al. Plasma Exosomes Protect the Myocardium From Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65: 1525–1536.
33. Yu B., Kim H.W., Gong M., Wang J.C., Millard R.W., Wang Y.G. et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *International Journal of Cardiology* 2015; 182: 349–360.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 21.07.2021