

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

POSSIBILITIES OF USING MICROVESICLES OF MESENCHYMAL STEM CELLS

**I. Khafizov
I. Rogunov
D. Agliullina
E. Kurbanova**

Summary. The article examines the use of extracellular microvesicles (EMVs) in various diseases derived from mesenchymal stem cells taken from several tissue sources, both from humans and animals. EMVs are used for kidney diseases, myocardial infarction, and other tissue damage. The inclusion of EMV MSCs in biomaterials is a necessary component, since microvesicles contribute to the treatment of pathologies associated with metabolism, regeneration, and the formation of bone tissue. Cell-free therapy based on the use of EMVs from MSCs has advantages over others, such as ease of collection, handling, and storage, lower carcinogenicity potential, and greater versatility in dose and efficacy assessment, unlike traditional treatment methods.

Aims: to study the use of extracellular microvesicles of mesenchymal stem cells in modern medicine.

Materials and methods: a literature search was conducted on the methods and methods of the effect of EMV MSC on pathological processes occurring in the human body.

Search criteria: review and scientific articles (in Russian and English), published no later than 2015, by keywords: extracellular microvesicles, mesenchymal stem cells, cancer, regeneration, biomaterials, bone.

Conclusion: the conducted literary analysis has identified the main common methods of using EMV MSC in modern medicine.

Keywords: extracellular microvesicles, mesenchymal stem cells, cancer, regeneration, biomaterials, bone.

Хафизов Ирек Раисович

Кандидат медицинских наук,

Казанский (Приволжский) федеральный университет

khafzovirek@mail.ru

Рогунов Илья Владимирович

Преподаватель,

Казанский (Приволжский) федеральный университет

iluahiq@gmail.com

Аглиуллина Диляра Альфредовна

Казанский (Приволжский) федеральный университет

diljraagl502@mail.ru

Курбанова Эльвина Альфредовна

Институт фундаментальной медицины и биологии,

Казанский (Приволжский) федеральный университет

kurbanova.elvina18@mail.ru

Аннотация. В статье исследуется применение экстрацеллюлярных микровезикул (ЭМВ) при различных заболеваниях, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, взятых из нескольких тканевых источников, как от людей, так и от животных. ЭМВ используют при заболеваниях почек, инфаркте миокарда и других повреждениях тканей. Включение ЭМВ МСК в биоматериалы является необходимой составляющей, так как микровезикулы способствуют лечению патологии, связанной с метаболизмом, регенерацией и формированием костной ткани. Бесклеточная терапия, основанная на использовании ЭМВ МСК, имеет преимущества перед другими, такие как простота сбора, обращения и хранения, меньший потенциал канцерогенности и большая универсальность в оценке дозы и эффективности, в отличие от традиционных методов лечения.

Цель: изучить применение экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимальных стволовых клеток в современной медицине.

Методы: был проведен поиск литературы по методам и способам влияния ЭМВ МСК на патологические процессы, происходящие в организме человека.

Критерии поиска: обзорные и научные статьи (на русском и английском языках), изданные не позднее 2015 года, по ключевым словам: экстрацеллюлярные микровезикулы, мезенхимальные стволовые клетки, рак, регенерация, биоматериалы, кость.

Заключение: проведенный литературный анализ определил основные распространенные методы применения ЭМВ МСК в современной медицине.

Ключевые слова: экстрацеллюлярные микровезикулы, мезенхимальные стволовые клетки, рак, регенерация, биоматериалы, кость.

Экзосомы и эктосомы являются основными компонентами экстрацеллюлярных микровезикул (ЭМВ). ЭМВ применяют при различных заболеваниях. Так Акюрекли С. и др. изучили доклинические исследования терапевтического потенциала микровезикул, полученных из МСК и представили данные об использовании микровезикул при заболеваниях почек, инфаркте миокарда и других повреждениях тканей.

Исследования показали, что ЭМВ, полученные из МСК, могут безопасно вводиться животным и способствовать улучшению функции органов после данных заболеваний, а также могут быть полезны в контексте ингибирования роста опухоли.

ЭМВ, полученные из МСК по меньшей мере столь же эффективны, как и МСК в этих доклинических моделях

повреждения органов у животных, и могут объяснять полезные паракринные эффекты, приписываемые им.

В исследованиях сообщается о получении ЭМВ различных размеров из МСК, полученных из нескольких тканевых источников, как от людей, так и от животных, что подчеркивает широкую применимость этого потенциального подхода к лечению. (Akyurekli, C., Le, Y., Richardson, R. B., Fergusson, D., Tay, J., & Allan, D. S. (2014). A Systematic Review of Preclinical Studies on the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Microvesicles. *Stem Cell Reviews and Reports*, 11(1), 150–160. doi:10.1007/s12015-014-9545-9).

Благодаря своим свойствам ЭМВ применяются также в качестве диагностических и терапевтических инструментов в клинических областях, особенно в отношении рака. (Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med*. 2023 Jul; 12(13): 4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385)

Например, в связи с раком был протестирован анализ экспрессии генов экзосом в моче с использованием неинвазивного метода, который позволял различать высокие степени рака предстательной железы и доброкачественные заболевания. (McKiernan J., Donovan M.J., O'Neill V., Bentink S., Noerholm M., Belzer S., Skog J., Kattan M.W., Partin A., Andriole G., et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol*. 2016;2:882–889. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097). Кроме того, в моче было продемонстрировано, что тиреоглобулин в ЭМВ может быть важным провоспалительным предиктором и биомаркером рецидива рака щитовидной железы у некоторых пациентов. (Huang T.Y., Wang C.Y., Chen K.Y., Huang L.T. Urinary Exosomal Thyroglobulin in Thyroid Cancer Patients With Post-ablative Therapy: A New Biomarker in Thyroid Cancer. *Front. Endocrinol*. 2020;11:382. doi: 10.3389/fendo.2020.00382).

Более того, экзосомальная pi-PHK была проанализирована как потенциальный биомаркер для диагностики холангиокарциномы и карциномы желчного пузыря. (Gu X., Wang C., Deng H., Qing C., Liu R., Liu S., Xue X. Exosomal piRNA profiling revealed unique circulating piRNA signatures of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Acta Biochim. Biophys. Sin*. 2021;52:475–484. doi: 10.1093/abbs/gmaa028).

С другой стороны, Добра Г., Буква М. др. провели клинические испытания возможности использования ЭМВ, связанные с нервной системой. Таким образом, ЭМВ может быть подходящим методом мониторинга таких

заболеваний, как мультиформная глиобластома, метастазы в головной мозг и менингиома. (Dobra G., Bukva M., Szabo Z., Bruszel B., Harmati M., Gyukity-Sebestyen E., Jenei A., Szucs M., Horvath P., Biro T., et al. Small extracellular vesicles isolated from serum may serve as signal-enhancers for the monitoring of CNS tumors. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:5359. doi: 10.3390/ijms21155359).

С терапевтической точки зрения другие исследования были сосредоточены на коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Чжу Ю.Г. и др. продемонстрировали, что вдыхание ЭМВ, полученного из МСК, в течение пяти дней улучшало визуализацию при компьютерной томографии грудной клетки. (Zhu Y.G., Shi M.M., Monsel A., Dai C.X., Dong X., Shen H., Li S.K., Chang J., Xu C.L., Li P., et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: A pilot study. *Stem Cell Res. Ther*. 2022;13:220. doi: 10.1186/s13287-022-02900-5).

Харрелл К.Р. и др. же в свою очередь использовали ЭМВ для ослабления хронического воспаления дыхательных путей. (Harrell C.R., Miloradovic D., Sadikot R., Fellabaum C., Markovic B.S., Miloradovic D., Acovic A., Djonov V., Arsenijevic N., Volarevic V. Molecular and Cellular Mechanisms Responsible for Beneficial Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Product «exo-d-MAPPS» in Attenuation of Chronic Airway Inflammation. *Anal. Cell. Pathol*. 2020;2020:3153891. doi: 10.1155/2020/3153891).

Как упоминалось выше, ЭМВ обладают значительным клиническим потенциалом для диагностики или лечения различных патологий. Среди них те, которые связаны с регенерацией костной ткани, которые находятся в центре внимания данного обзора.

Поскольку ЭМВ обладают противовоспалительной способностью, было предложено их использование в качестве бесклеточной терапии для лечения остеоартрита (Квон Д.Г., Ким М.К., Чон Й.С., Нам Й.С., Пак Дж.С., Рю Д.Д. Современное состояние: иммуномодулирующая роль МСК при остеоартрите. *Межд. Дж. Мол. наук*. 2022 год; 23 :1618. doi: 10.3390/ijms23031618). В этом контексте многочисленные исследования оценивали влияние ЭМВ МСК на различные типы моделей остеоартрита *in vitro* и *in vivo*.

Было выявлено, что при лечении остеоартрита ЭМВ также положительно влияет и на формирование кости. Таким образом, Чжан С и др. показали на мышинной модели остеоартрита височно-нижнечелюстного сустава их применение, которое приводило к подавлению боли, уменьшению воспаления и улучшению архитектуры субхондральной кости. (Чжан С., Тео КЮ, Чуа С.Дж., Лай Р.К., Лим С.К., Тох В.С. Экзосомы MSC облегчают остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава, осла-

бля воспаление и восстанавливая гомеостаз матрикса. *Biomaterials*. 2019 год; 200: 35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006).

То есть ЭМВ могут действовать с помощью активации рецептора аденозина АКТ, внеклеточной киназы, регулируемой сигналом, и фосфорилирования протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (Zhang S., Teo K.Y.W., Chuah S.J., Lai R.C., Lim S.K., Toh W.S. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. *Biomaterials*. 2019;200:35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006).

При повреждениях или переломах костей также важную роль в снабжении минералами и факторами роста, а также в модуляции формирования и регенерации кости играет васкуляризация. Таким образом, кровеносные сосуды и сосудистые клетки действуют как физические структуры, вокруг которых начинается формирование кости. Кроме того, они выполняют другие важные функции в костях, такие как создание ниш для гемопоэтических стволовых клеток или взаимодействие с костными клетками для регуляции формирования и роста костей. (Sivaraj K.K., Adams R.H. Blood vessel formation and function in bone. *Development*. 2016;143:2706–2715. doi: 10.1242/dev.136861), (Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle)

Интересно, что межклеточная связь между остеобластами, остеокластами, эндотелиальными и стволовыми клетками, частично опосредованы секрецией ЭВ и тесно связана со стимулированием остеогенеза и ангиогенеза. (Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle-mediated bone metabolism in the bone microenvironment. *Bone Miner. Metab*. 2018;36:1–11. doi: 10.1007/s00774-017-0860-5.)

Аналогичным образом, многочисленные исследования показали, что остеобласты и их предшественники могут регулировать образование сосудов посредством молекул, содержащихся в ЭВ. Это открывает возможности для использования этих электромобилей в клинических целях для регенерации костей. (Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med*. 2023 Jul; 12(13): 4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385)

Основополагающее значение в регенерации костной ткани играет миграция клеток. Так в исследовании Цзян С., Сюй Л. ЭМВ, полученные из МСК, способствовали миграции преостеобластов мыши, что позволило предположить их использование для лечения пародонта.

(Jiang S., Xu L. Exosomes from gingival mesenchymal stem cells enhance migration and osteogenic differentiation of pre-osteoblasts. *Pharmazie*. 2020;75:576–580. doi: 10.1691/ph.2020.0652.)

Кроме того, ЭМВ, полученный из стволовых клеток периодонтальной связки, имплантированный в место повреждения кости с использованием Matrigel, ускорил регенерацию кости *in vivo* с использованием модели двустороннего дефекта голени крысы. Это было достигнуто путем стимуляции клеточной инфильтрации по сравнению с лечением только матригелем, что показывает способность этих ЭМВ индуцировать миграцию клеток-остеопрогениторов. (Zhao B., Chen Q., Zhao L., Mao J., Huang W., Han X., Liu Y. Periodontal Ligament Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Embedded in Matrigel Enhance Bone Repair Through the Adenosine Receptor Signaling Pathway. *Int. J. Nanomed*. 2022;17:519–536. doi: 10.2147/IJN.S346755).

С другой стороны, надкостница играет ключевую роль в формировании начальной мозоли и регенерации кости после травмы. Частично это происходит из-за паракринных процессов, которые способствуют миграции и дифференцировке преостеобластических клеток. (Hoffman M.D., Benoit D.S.W. Emulating native periosteum cell population and subsequent paracrine factor production to promote tissue engineered periosteum-mediated allograft healing. *Biomaterials*. 2015;52: 426–440. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.064).

Учитывая роль надкостницы в формировании кости, из этой ткани были выделены стволовые клетки и ЭМВ из этих клеток. Последние оказывают мощное положительное влияние на пролиферацию, миграцию и остеогенную дифференцировку *in vitro*. Кроме того, они обладают способностью ускорять формирование костей *in vivo*, как показано на крысиной модели дефектов бедренной кости в исследовании Сунь Р., Сюй С., Ван З. Это было достигнуто путем стимуляции миграции остеопрогениторов к месту перелома. (Sun R., Xu S., Wang Z. Rat sinus mucosa- and periosteum-derived exosomes accelerate osteogenesis. *J. Cell. Physiol*. 2019;234:21947–21961. doi: 10.1002/jcp.28758).

Регенерация костной ткани важна для реабилитации пациентов, особенно при критических переломах, но остается проблемой биомедицины. К счастью, достижения в области регенеративных биоматериалов открывают новую тему в области регенеративной медицины. Таким образом, разработка биоматериалов облегчила интересный подход к терапевтическим целям регенерации костной ткани. Действительно, они позволяют им точно имитировать ключевые аспекты физиологии костной ткани. Этого можно добиться благодаря их полезным свойствам. Однако важно не только то, что эти био-

материалы эффективны и безопасны. Они также должны быть экономически эффективными и удобными, чтобы иметь клинический и коммерческий успех (DeFrates K.G., Franco D., Heber-Katz E., Messersmith P.B. Unlocking mammalian regeneration through hypoxia inducible factor one alpha signaling. *Biomaterials*. 2021;269:120646. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120646).

Имплантация биоматериалов для стимулирования костеобразования имеет ряд требований. Таким образом, чтобы быть эффективными, они должны способствовать миграции, пролиферации и дифференцировке различных типов клеток, ответственных за регенеративный процесс внутри имплантата. Они также должны обеспечивать образование сосудов, снабжающих кислородом и питательными веществами, необходимыми для развития новых тканей. Этого можно достичь путем включения ЭМВ МСК в биоматериалы. (Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med*. 2023 Jul; 12(13): 4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385)

Биоматериалы, используемые в качестве носителей для инкапсуляции ЭМВ МСК, включают гидрогели. Они образованы трехмерной сеткой гидрофильных полимеров. Такие материалы должны обладать специфическими полезными свойствами. К ним относятся пористость, смачивающая и газообменная способность, образование матриц, способствующих пролиферации и миграции клеток, биосовместимость и биодegradация, а также способность включать лекарства, биологически активные соединения, электромобили и даже клетки. Эти свойства позволили им найти множество применений в медицине, например, в клеточной терапии, лечении ран и доставке лекарств. (Castillo-Dalí G., Velázquez-Cayón R., Angeles Serrera-Figallo M., Rodríguez-González-Elipe A., Gutierrez-Pérez J.L., Torres-Lagares D. Importance of Poly (lactic-co-glycolic acid) in Scaffolds for Guided Bone Regeneration: A Focused Review. *J. Oral Implantol*. 2015;41:e152–e157. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00225).

Также были изучены другие каркасы для высвобождения ЭМВ в местах костных дефектов или переломов с целью ускорения костеобразования. Среди них есть те, что основаны на полимолочной гликолевой кислоте. Эти биоматериалы характеризуются биоразлагаемостью и соответствующей механической прочностью. Поэтому они широко используются в тканевой инженерии, в том числе для регенерации костей. (Li W., Liu Y., Zhang P., Tang Y., Zhou M., Jiang W., Zhang X., Wu G., Zhou Y. Tissue-Engineered Bone Immobilized with Human Adipose Stem Cells-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018; 10: 5240–5254. doi: 10.1021/acsami.7b17620).

Применение полученных биоматериалов при дефектах способствует регенерации кости по сравнению с имплантацией каркасов без ЭМВ, что говорит о важности включения ЭМВ МСК в каркасы для увеличения остеоиндукции этих биоматериалов для лечения важных костных дефектов. (Cha, J.M., et al., Efficient scalable production of therapeutic microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*, 2018. 8(1): p. 1171).

Несмотря на то, что физиологические функции ЭМВ, полученных из МСК, все еще полностью не выяснены, результаты ранее опубликованных исследований убедительно свидетельствуют об активном участии МСК секрета в иммуномодуляции, а также в восстановлении и регенерации тканей. (Zhang, Y., Liu, Y., Liu, H., & Tang, W.H. (2019). Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell & bioscience*, 9(1), 19)

Для дальнейшего развития применений ЭМВ крайне важно определить оптимальные условия культивирования, дозировки и пути введения, а протоколы должны быть лучше стандартизированы для крупномасштабного производства, выделения и хранения ЭМВ, полученных из МСК, чтобы свести к минимуму противоречия. (Jafari, D., Malih, S., Eslami, S.S., Jafari, R., Darzi, L., Tarighi, P., & Samadikuchaksaraei, A. (2019). The relationship between molecular content of mesenchymal stem cells derived exosomes and their potentials: Opening the way for exosomes based therapeutics. *Biochimie*, 165, 76–89). (Kojima, R., Bojar, D., Rizzi, G., Charpin-El Hamri, G., El-Baba, M. D., Saxena, P., . . . Fussenegger, M. (2018). Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment. *Nature communications*, 9(1), 1-10), (Mendt, M., Rezvani, K., & Shpall, E. (2019). Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. *Bone marrow transplantation*, 54(2), 789–792).

ЭМВ МСК считаются частью механизма, благодаря которому МСК обладают регенеративными свойствами. Таким образом, многочисленные исследования оценили клинический потенциал ЭМВ в регенеративной медицине. (Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res. Ther*. 2018;9:63. doi: 10.1186/s13287-018-0791-7).

Заключение

Текущие исследования, в основном на доклиническом уровне, поддерживают разработку терапевтических стратегий, включающих ЭМВ МСК для лечения патологий, связанных с метаболизмом, регенерацией и формированием костной ткани.

Бесклеточная терапия, основанная на использовании ЭМВ МСК, имеет преимущества перед другими, более традиционными методами лечения. Это связано со сложным составом ЭМВ, который может включать в себя различные факторы и биоактивные молекулы. Кроме того, они могут вмешиваться в течение всего процесса регенерации кости. Это охватывает период от ранних

стадий воспаления до ремоделирования. Более того клиническое использование ЭМВ имеет ряд преимуществ перед клеточной терапией. К ним относятся простота сбора, обращения и хранения, меньший потенциал канцерогенности и большая универсальность в оценке дозы и эффективности, которые аналогичны таковым у традиционных фармацевтических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кwon Д.Г., Kim M.K., Чон Й.С., Нам Й.С., Пак Дж.С., Рю Д.Д. Современное состояние: иммуномодулирующая роль МСК при остеоартрите. *Межд. Дж. Мол. наук.* 2022 год; 23 :1618. doi: 10.3390/ijms23031618
2. Чжан С., Тео КЮ, Чуа С.Дж., Лай Р.К., Лим С.К., Тох В.С. Экзосомы MSC облегчают остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава, ослабляя воспаление и восстанавливая гомеостаз матрикса. *Биоматериалы.* 2019 год; 200: 35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006
3. Акюрекли, С., Ле, Y., Richardson, R. B., Fergusson, D., Tay, J., & Allan, D. S. (2014). A Systematic Review of Preclinical Studies on the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Microvesicles. *Stem Cell Reviews and Reports*, 11(1), 150–160. doi:10.1007/s12015-014-9545-9
4. Castillo-Dalí G., Velázquez-Cayón R., Angeles Serrera-Figallo M., Rodríguez-González-Elipe A., Gutierrez-Pérez J.L., Torres-Lagares D. Importance of Poly(lactic-co-glycolic acid) in Scaffolds for Guided Bone Regeneration: A Focused Review. *J. Oral Implantol.* 2015;41:e152–e157. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00225
5. Cha, J.M., et al., Efficient scalable production of therapeutic microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*, 2018. 8(1): p. 1171
6. Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med.* 2023 Jul; 12(13):4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385
7. DeFrates K.G., Franco D., Heber-Katz E., Messersmith P.B. Unlocking mammalian regeneration through hypoxia inducible factor one alpha signaling. *Biomaterials.* 2021;269:120646. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120646
8. Dobra G., Bukva M., Szabo Z., Bruszel B., Harmati M., Gyukity-Sebestyen E., Jenei A., Szucs M., Horvath P., Biro T., et al. Small extracellular vesicles isolated from serum may serve as signal-enhancers for the monitoring of CNS tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5359. doi: 10.3390/ijms21155359
9. Gu X., Wang C., Deng H., Qing C., Liu R., Liu S., Xue X. Exosomal piRNA profiling revealed unique circulating piRNA signatures of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2021;52:475–484. doi: 10.1093/abbs/gmaa028
10. Harrell C.R., Miloradovic D., Sadikot R., Fellabaum C., Markovic B.S., Miloradovic D., Acovic A., Djonov V., Arsenijevic N., Volarevic V. Molecular and Cellular Mechanisms Responsible for Beneficial Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Product «exo-d-MAPPS» in Attenuation of Chronic Airway Inflammation. *Anal. Cell. Pathol.* 2020;2020:3153891. doi: 10.1155/2020/3153891
11. Hoffman M.D., Benoit D.S.W. Emulating native periosteum cell population and subsequent paracrine factor production to promote tissue engineered periosteum-mediated allograft healing. *Biomaterials.* 2015;52:426–440. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.064
12. Huang T.Y., Wang C.Y., Chen K.Y., Huang L.T. Urinary Exosomal Thyroglobulin in Thyroid Cancer Patients With Post-ablative Therapy: A New Biomarker in Thyroid Cancer. *Front. Endocrinol.* 2020;11:382. doi: 10.3389/fendo.2020.00382
13. Jafari, D., Malih, S., Esлами, S. S., Jafari, R., Darzi, L., Tarighi, P., & Samadikuchaksaraei, A. (2019). The relationship between molecular content of mesenchymal stem cells derived exosomes and their potentials: Opening the way for exosomes based therapeutics. *Biochimie*, 165, 76–89
14. Jiang S., Xu L. Exosomes from gingival mesenchymal stem cells enhance migration and osteogenic differentiation of pre-osteoblasts. *Pharmazie.* 2020;75:576–580. doi: 10.1691/ph.2020.0652
15. Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res. Ther.* 2018;9:63. doi: 10.1186/s13287-018-0791-7
16. Kojima, R., Bojar, D., Rizzi, G., Charpin-El Hamri, G., El-Baba, M. D., Saxena, P., Fussenegger, M. (2018). Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment. *Nature communications*, 9(1), 1–10
17. Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle-mediated bone metabolism in the bone microenvironment. *Bone Miner. Metab.* 2018;36:1–11. doi: 10.1007/s00774-017-0860-5
18. Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle Zhao B., Chen Q., Zhao L., Mao J., Huang W., Han X., Liu Y. Periodontal Ligament Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Embedded in Matrigel Enhance Bone Repair Through the Adenosine Receptor Signaling Pathway. *Int. J. Nanomed.* 2022;17:519–536. doi: 10.2147/IJN.S346755
19. Li W., Liu Y., Zhang P., Tang Y., Zhou M., Jiang W., Zhang X., Wu G., Zhou Y. Tissue-Engineered Bone Immobilized with Human Adipose Stem Cells-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018;10:5240–5254. doi: 10.1021/acsami.7b17620
20. McKiernan J., Donovan M.J., O'Neill V., Bentink S., Noerholm M., Belzer S., Skog J., Kattan M.W., Partin A., Andriole G., et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol.* 2016;2:882–889. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097
21. Mendt, M., Rezvani, K., & Shpall, E. (2019). Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. *Bone marrow transplantation*, 54(2), 789–792
22. Sivaraj K.K., Adams R.H. Blood vessel formation and function in bone. *Development.* 2016;143:2706–2715. doi: 10.1242/dev.136861
23. Sun R., Xu S., Wang Z. Rat sinus mucosa- and periosteum-derived exosomes accelerate osteogenesis. *J. Cell. Physiol.* 2019;234:21947–21961. doi: 10.1002/jcp.28758
24. Zhang S., Teo K.Y.W., Chuah S.J., Lai R.C., Lim S.K., Toh W.S. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. *Biomaterials.* 2019;200:35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006
25. Zhang, Y., Liu, Y., Liu, H., & Tang, W. H. (2019). Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell & bioscience*, 9(1), 19
26. Zhu Y.G., Shi M.M., Monsel A., Dai C.X., Dong X., Shen H., Li S.K., Chang J., Xu C.L., Li P., et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: A pilot study. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13:220. doi: 10.1186/s13287-022-02900-5