

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В НЕФРОЛОГИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

УДК 616/61(035)

<https://doi.org/10.7816/RCF18291-114>

© **В.И. Ващенко, П.Д. Шабанов**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Ващенко В.И., Шабанов П.Д. Роль внеклеточных везикул в нефрологии. Перспективы использования в терапии патологии почек и мочевыводящих путей // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 91–114. <https://doi.org/10.7816/RCF18291-114>

Поступила: 14.04.2020

Одобрена: 11.05.2020

Принята: 19.06.2020

Внеклеточные везикулы (ВВ) представляют собой гетерогенную популяцию микрочастиц, высвобождаемых практически всеми живыми клетками, которые в последнее время широко исследуются в различных биологических и медицинских областях. Они обычно состоят из двух основных типов (экзосомы и микровезикулы) и в последнее время привлекают все большее внимание в качестве месенджеров клеточной сигнализации. Действительно, эти везикулы могут влиять на клетки-реципиенты, перенося и доставляя сложные комплексы биомолекул (белки, липиды, факторы коагуляции, антигены, нуклеиновые кислоты), защищенные от ферментативной деградациии в окружающей среде. Важность ВВ была продемонстрирована в патофизиологии нескольких органов, в частности в почках, где различные типы клеток нефрона выделяют ВВ, которые опосредуют их связь с нижележащими клетками мочевыводящих путей. Многочисленными исследованиями установлено, что ВВ вовлечены в клеточную коммуникацию во время регенеративных и патологических про-

цессов, происходящих в почке. За последние годы было также доказано, что везикулы играют важную роль в нормальной физиологии почек. Хотя многие механизмы ВВ при болезнях все еще изучены недостаточно, в частности в почках, открытие роли дополнительных механизмов может помочь пролить свет на биологические процессы, протекающие в почках. В конце концов, ВВ, выделяемые почечными клетками, накапливаются в моче, становясь, таким образом, большим ресурсом в качестве маркеров болезней урогенитального тракта и перспективным неинвазивным диагностическим инструментом при почечных болезнях. В настоящем обзоре авторы обсуждают самые последние данные о роли внеклеточных везикул в патофизиологии почек и их потенциальных перспективах в диагностике и терапии почечных болезней.

◆ **Ключевые слова:** экстраклеточные везикулы, экзосомы, микровезикулы, клеточная сигнализация, нефрология, болезни почек.

ROLE OF EXTRACELLULAR VESICLES IN NEPHROLOGY. PROSPECTIVE USE IN THERAPY OF KIDNEYS AND URINARY TRACT DISEASES

© *V.I. Vashchenko, P.D. Shabanov*

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

For citation: Vashchenko VI, Shabanov PD. Role of extracellular vesicles in nephrology. Prospective use in therapy of kidneys and urinary tract diseases. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(2):91-114. <https://doi.org/10.7816/RCF18291-114>

Received: 14.04.2020

Revised: 11.05.2020

Accepted: 19.06.2020

Extracellular vesicles (EVs) represent heterogeneous population of the microparticles liberated by almost all live ceges which are widely investigated recently in various biological and medical areas. They usually consist of two basic types (exosomes and microvesicles) and recently draw the increasing attention in quality mesenges of the cellular alarm system. Really, these vesicles can influence on ceges-recipients, transferring and delivering difficult complexes of biomolecules (the lipids, proteins, coagulation factors, antigene, nucleinic acids), protected from enzymatic to degradation in environment. Importance EVs has been shown in pathophysiology

several bodies, in particular, in kidneys where various types of ceges нефрона allocate EVs which mediate their communication with underlying ceges urinogenous ways. By numerous researches it is established that EVs are involved in cellular communications during the regenerative and pathological processes occurring in a kidney. During the last years also it has been proved that vesicles play an important role in normal physiology of kidneys. Though many mechanisms EVs at illnesses are still studied insufficiently, in particular, in kidneys, opening of a role of additional mechanisms can help to throw light on the biological processes proceeding

in kidneys. Eventually, extracellular vesicles, allocated with nephritic cages, collect in urine, becoming, thus, the big resource as markers of illnesses urinogenous a path and the perspective noninvasive diagnostic tool at nephritic illnesses. In the present review we discuss the latest data about a role

EVs in pathophysiology of kidneys and their potential prospects in diagnostics and therapy of nephritic illness.

◆ **Keywords:** extracellular vesicles, exosomes, microvesicles, cell signaling, nephrology, kidney diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Межклеточная коммуникация — это очень сложная и тонко регулируемая система, которая обеспечивает надлежащее взаимодействие между различными типами клеток в тканях. Сравнительно недавно внеклеточные везикулы (ВВ) как производные клеток были описаны в качестве особого механизма коммуникации между клетками [2, 47, 51]. В последние годы получены обширные доказательства, что ВВ придают стабильность внутривезикулярным белкам и нуклеиновым кислотам, защищая их от ферментативной деградациии в межклеточной среде, опосредуя их внедрение в определенные типы клеток-реципиентов [104, 135, 201]. От момента открытия [227] до настоящего времени ВВ были идентифицированы не только во всех типах клеток млекопитающих и в их биожидкостях, но и в клетках низших эукариот, прокариотах и даже растениях [6, 245]. Таким образом, эти данные позволяют предположить, что опосредованная везикулами клеточная коммуникация возникла в ходе эволюции очень давно, именно как важный механизм клеточного взаимодействия [5].

Многочисленными исследованиями установлено, что ВВ вовлечены в патофизиологию различных органов [92]. Например, они принимают участие в опухолевом процессе. Показано, что ВВ могут модулировать межклеточную коммуникацию в микроокружении опухоли и играть существенную роль в лекарственной устойчивости, а мигрируя из опухоли в отдаленные тканевые ниши, могут способствовать образованию метастазов [21, 242]. В процессе исследования клеток мозга также показано, что ВВ переносят и распространяют через клетки мозга структурно неправильные белки, которые принимают участие в развитии нескольких нейродегенеративных заболеваний, таких как прионная патология, болезнь Альцгеймера и Паркинсона, а также боковой амиотрофической склероз [193]. Имеются данные, свидетельствующие об участии ВВ в патофизиологии ряда заболеваний печени [151] и аутоиммунных заболеваний, сопровождающих системную красную волчанку и рассеянный склероз [231].

С другой стороны, ВВ участвуют в различных физиологических процессах, связанных с функционированием адаптивного и врожденного иммунитета [30, 149], с дифференцировкой стволовых клеток [201], с кальцификацией костей, с процессами эмбриогенеза, с гомеостазом печени [247] и процессами коагуляции [57]. Кроме того, ВВ

играют свою роль в репродуктивных процессах: при гаметогенезе, при оплодотворении и имплантации эмбриона [150]. В отдельных исследованиях показано, что ВВ опосредуют связь между нейронами в головном мозге, способствуя таким образом локальной и дистальной синаптической пластичности [35].

В ряде работ по исследованию почек было установлено, что ВВ участвуют в патофизиологических процессах путем опосредования межклеточной коммуникации, за счет передачи своего содержимого клеткам-реципиентам и последующей активации сигнальных путей в клетках-мишенях [28, 103, 122]. Впервые о наличии ВВ в мочевыводящих путях было сообщено в начале 1990-го года [228], впоследствии эти везикулы были полностью охарактеризованы лишь в 2004 г. [128]. В статье A. Ranghino et al. [199] отмечено, что ВВ активно высвобождаются почти всеми клетками почки вдоль нефрона и клетками урогенитального тракта, а также инфильтрирующими воспаленными клетками. ВВ могут восприниматься клетками вдоль восходящих и нисходящих канальцев и могут повлиять на функцию клеток-реципиентов [128]. Первоначально считали, что основная физиологическая роль ВВ заключается в выведении отработанного клеточного содержимого, в частности, балластных белков и липидов [235]. Значительное количество энергии, требуемое для выведения ВВ, а также участие в других физиологических функциях [128] предполагает участие ВВ в качестве потенциальных месенджеров клеточной коммуникации в почках. Следовательно, можно предположить, что изменения в количестве, происхождении или содержании ВВ, выделенных из мочи, могут сигнализировать об изменении физиологического состояния почек [199]. В работе S. Bruno et al. [33] было установлено, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают регенеративной активностью в почках, поэтому ВВ, производные этих МСК, вовлечены в качестве основных игроков клеточной коммуникации и могут быть применимы при лечении патологии почек.

БИОГЕНЕЗ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ

ВВ представляют собой смешанную популяцию микрочастиц, которую обычно классифицируют по биогенезу, размерам и поверхностным маркерам [4]. Международным обществом по везикулам

принято решение, что основными классами неапоптозных ВВ являются экзосомы и микровезикулы [69, 95, 120].

Установлено, что экзосомы высвобождаются из эндосомального компартмента и имеют размер от 40 до 150 нм [90]. Они хранятся в мультивезикулярных телах (МВТ) поздней эндосомы, которые впоследствии сливаются с клеточной мембраной и высвобождают свое содержимое [93, 153]. При этом точный механизм сборки и сортировки экзосом в деталях еще не установлен. Тем не менее за последнее время было представлено несколько механизмов биогенеза экзосом [17, 158, 194] (рис. 1). Выявлено, что для транспортировки экзосом необходим эндосомальный сортировочный комплекс (ЭСК), который образует спирали, которые, в свою очередь, индуцируют внутреннее почкование и деление комплекса, формируя внеклеточные экзосомы [45, 134, 154, 252]. Подобный механизм с участием ЭСК, по-видимому, используется вирусами для почкования на плазматической мембране клеток-хозяев и последующего высвобождения вирусных частиц [79, 137]. Малые ГТФазы (такие как RAB11, RAB27A, RAB31) участвуют в слиянии МВТ с клеточной мембраной [26, 178]. Ранее было показано, что активация цитоскелета при помощи белка p53 также регулирует экзоцитоз экзосом [249]. В ряде исследований установлено, что образование церамида тоже имеет важное значение в биогенезе экзосом [227]. Впоследствии было показано, что это происходит за счет модификации содержимого экзосом [82, 149].

Другой вид внеклеточных везикул — микровезикулы, крупнее экзосом и представляют собой более гетерогенную популяцию везикул (100–1000 нм), обра-

зующихся при почковании поверхности клеток (рис. 1) [69, 90, 225]. Процесс везикуляции регулируется мембранными липидными микродоменами (рафтами) и динамическим сокращением плазматической мембраны, которое контролируется, в частности, фактором АДФ-рибозилирования (ARF6) [60, 166]. За счет изменения концентрации кальция активируются специфические ферменты: флиппаза, флоппаза и скрамблаза, которые преобразуют асимметрию мембранных фосфолипидов [108]. Этот процесс активирует скрамблазу и является АТФ-зависимым [63], при этом активированная скрамблаза осуществляет перемещение фосфатидилсерина с внутренней на внешнюю сторону клеточной мембраны [9]. Параллельно происходит активация кальцием цитозольных протеаз, гельсолина и кальпаина, что способствует отслоению плазматических мембранных выступов от структурного актина мембраны, процесс сопровождается выпячиванием мембраны с последующим образованием микровезикулы [47].

Поскольку микровезикулы секретируются совместно с экзосомами и разделяют некоторые из их функций и характеристик, было предложено обозначать их общим термином как ВВ [84]. Показано, что внутривезикулярное содержимое разнообразно и включает цитоплазматические белки, поверхностные рецепторы, некоторые липидные рафт-взаимодействующие белки, ДНК и несколько видов РНК [135, 225]. Установлено, что мембраны ВВ обогащены липидами, состоящими из гликофинголипидов, сфингомиелинов, холестерина и фосфатидилсерина [33, 140]. Поскольку ВВ высвобождаются клетками, то их образование регулируется биохимической машиной клетки. Производство

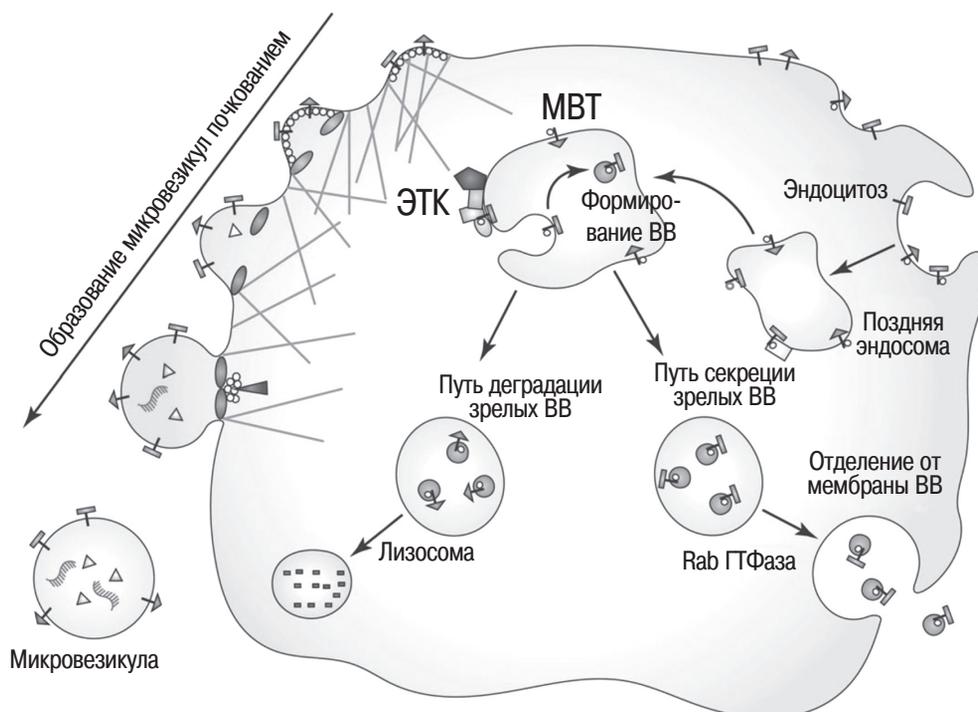


Рис. 1. Схема образования внеклеточных везикул (ВВ) (экзосом и микровезикул). МВТ — мультивезикулярное тело; ЭТК — экзосомально-транспортный комплекс

экзосом, например, зависит от экспрессии и активности клеточно-специфичных Rab ГТФаз, а также от взаимодействия между ними и сетью микротрубочек клетки [235]. Показано также, что секреция ВВ повышается в условиях клеточного стресса, при гипоксии, голодании, изменении pH, изменении напряжения сдвига мембраны, при окислительном стрессе, термических воздействиях, при облучении, воспалении [126, 204], а также при активации сигнального каскада и деполяризации мембраны [200].

Механизм захвата клетками-реципиентами внутривезикулярных компонентов внеклеточных везикул

В настоящее время общепризнано, что ВВ являются важными информационными векторами, взаимодействующими с клетками для регуляции экспрессии генов и модуляции фенотипов соседних или удаленных клеток-реципиентов [2, 5, 230].

Было установлено, что ВВ захватываются клетками-реципиентами несколькими способами или механизмами (рис. 2).

Во-первых, они могут внедриться в клетку-реципиент путем взаимодействия с поверхностными лигандами [143, 230]. Например, ВВ из дендритных клеток несут на своей поверхности молекулу межклеточной адгезии 1, которая специфически связывается с функционально-ассоциированным антигеном 1 лимфоцитов [173]. А ВВ, на мембране которых присутствуют интегрины $\alpha 4$, $\beta 1$ и L-селектин, полученные из клеток проангиогенных предшественников, взаимодействуют с клетками эндотелия реципиента [61].

Во-вторых, ВВ могут быть захвачены клатрин-зависимыми эндоцитарными механизмами: макропиноцитозом (эндоцитозом), кавеолин-опосредованным захватом, фагоцитозом и липидным

рафт-опосредованным поглощением [165]. В последнее время появились доказательства, что внутривезикулярные компоненты и условия микроокружения также играют существенную роль при поглощении ВВ. Установлено, что высокое содержание липидных рафтов в мембране ВВ способствует их слиянию с клетками-реципиентами [149, 165], а в работе J.J. Gildea et al. [82] доказано, что липидные рафты ВВ участвуют в поглощении их клетками почки. Кроме того, другими исследователями продемонстрировано, что изменение pH окружающей среды существенно для поглощения ВВ. Так, уровень pH менее 5,0 во внеклеточной среде значительно усиливает слияние ВВ с мембранами клеток реципиентов [149, 182], причем кислое микроокружение способствует высвобождению из злокачественных опухолей ВВ с более высокой способностью к слиянию с клетками-мишенями [182]. Однако до сих пор неясно, существуют ли различные механизмы взаимодействия в одной и той же клетке, или они изменяются в зависимости от типа клеток реципиента и происхождения ВВ. В работе С. Yang et al. [246] показано, что поглощение ВВ из Т-лимфоцитов эндотелиальными клетками сетчатки человека регулируется не только температурой и количеством внеклеточного кальция, но и уровнем экспрессии рецептора липопротеидов низкой плотности.

Установлено, что специфическим свойством ВВ является способность защищать свое содержимое от деградации и облегчать его внутриклеточное поглощение [14, 132]. При этом показано, что ВВ могут переносить разнообразные компоненты: функциональные белки, биологически активные липиды, факторы транскрипции, мРНК, микроРНК, ДНК [61, 201, 218, 250]. Впоследствии было продемонстрировано, что белки и определенное количество микроРНК избирательно сортируются в ВВ [27, 42, 49, 61, 130, 161].

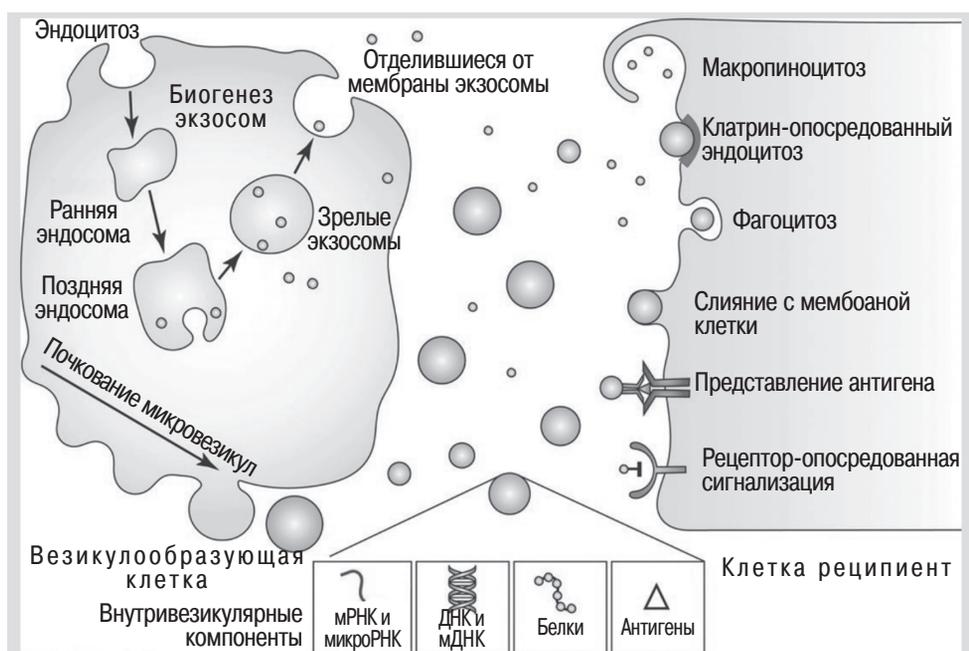


Рис. 2. Механизмы участия внеклеточных везикул в клеточной коммуникации

А ЭСК, необходимый для транспорта предшественников ВВ, как оказалось, связан с белком запрограммированной клеточной смерти (PDCD6IP или Alix) и белком опухолевой восприимчивости (TSG101), которые, в свою очередь, регулируют сортировку содержимого в экзосомах [17, 168, 194]. Позже в работе A. Iavello et al. [109] было показано, что Alix, как многофункциональный белок комплекса ЭСК, взаимодействует с белком Ago2, участвующим в биогенезе микроРНК, в то время как сам комплекс осуществляет перемещение микроРНК во внутреннем пространстве ВВ.

В ряде работ установлено, что количество микроРНК внутри ВВ играет ключевую роль в биологической активности этих ВВ, модулируя уровни белков целевых генов [85]. Было показано, что опухоль-супрессивные микроРНК, переносимые ВВ из стволовых клеток, ингибируют рост опухоли [30, 31, 74]. Кроме того, исследованиями ВВ из МСК продемонстрировано, что такие ВВ индуцируют восстановление функций почек после острого повреждения почек *in vivo* именно за счет переноса микроРНК [48]. С другой стороны, ВВ из мочевыводящих путей являются почечными ВВ, а их содержимое включает, в основном, рибосомальные и некодирующие РНК, а также микроРНК и небольшое количество ДНК и мРНК белков, специфичных для нефрона и всей мочеполовой системы [158, 218]. Отметим, что эти

ВВ из мочи имеют профиль РНК, сопоставимый с профилем РНК почечной ткани, включая наличие 18S и 28S рРНК, которые практически не присутствуют в клеточных ВВ других органов [55, 56].

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПОЧЕК

Почка является жизненно важным органом, который, среди многих своих функций, обеспечивает фильтрацию крови. Причем аппарат клубочковой фильтрации предотвращает попадание ВВ, содержащихся в крови, в просвет почечного нефрона [187]. Таким образом, вполне вероятно, что ВВ, секретируемые во внеклеточные жидкости, играют роль в почечной сигнализации исключительно за счет стимуляции определенных типов клеток, которые сталкиваются с сосудистыми компартментами и клетками иммунной системы [234]. Таким образом, возможно, что внутрипеченочные ВВ, происходящие исключительно из мочевыводящих путей, могут играть важную роль в почечных процессах [187]. Недавно было впервые показано, что мВВ также участвуют во внутрипочечной коммуникации, при этом экзосомы из клеток собирательной трубки индуцируют экспрессию аквапорина-2 (AQP2) в клетках-реципиентах [221] (рис. 3).

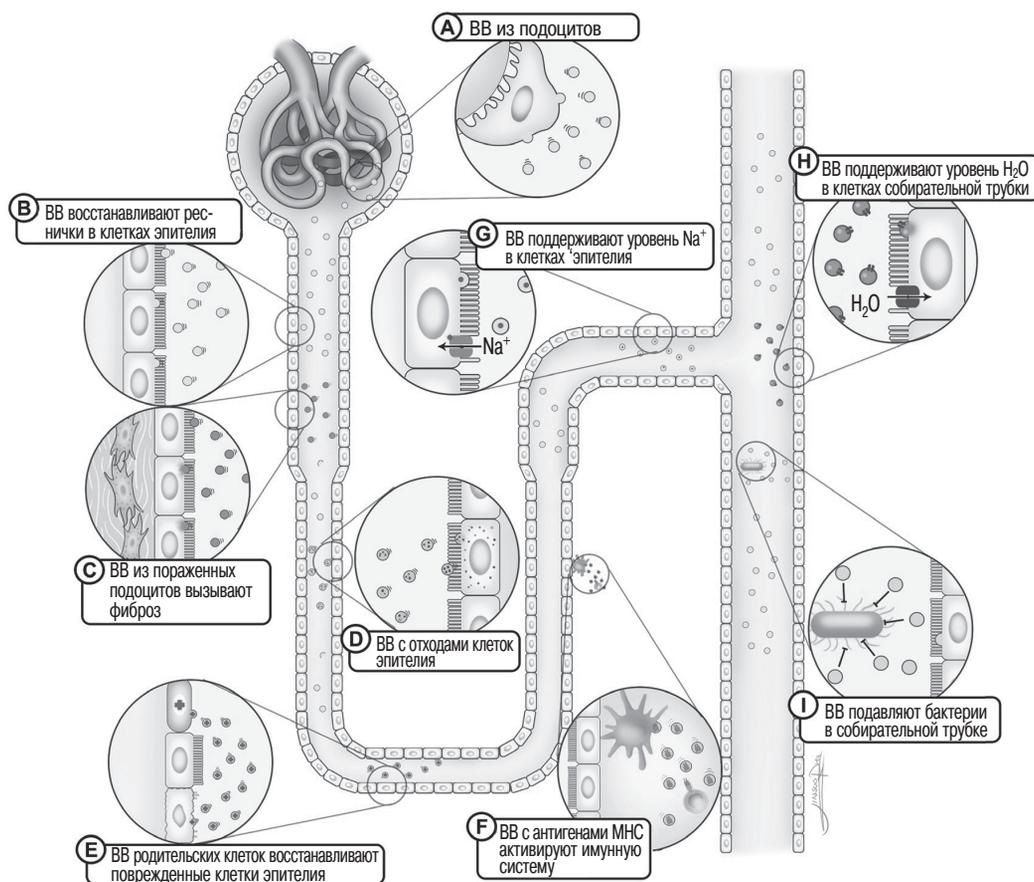


Рис. 3. Роль везикул почек и мочевыделительной системы в норме и патологии. МНС — главный комплекс гистосовместимости; ВВ — внеклеточные везикулы; Na^+ — ионы натрия; H_2O — функционально активная вода

Содержимое ВВ (мВВ), циркулирующих в моче, отражает их клеточное происхождение со своими специфическими белками [65], мРНК [158] и микроРНК [11] и, соответственно, отражает уровни экспрессии белков донорских клеток [79]. Кроме того, анализ таких мВВ показал, что они содержат белки-транспортеры, специфичные для эпителиоцитов почек и клеток урогенитального тракта [44, 70].

Установлено, что ВВ из клубочковых подоцитов содержат подоцин и подокаликсин [102], ВВ из клеток проксимальных канальцев содержат мегалин, кубилин, аминопептидазу и аквапорин-1 (AQP1) [8, 162], ВВ из клеток толстого восходящего канальца петли Генле несут антиген CD9, белок котранспортера (NKCC2) и белок Tamm Horsfall (ТНР) [198], а экзосомы, производные клеток собирательной трубки, содержат AQP2 и муцин-1 [7, 83]. Наконец, CD133, презентованный на мембране мВВ, также является маркером почечных клеток [66, 86]. Однако в работе R. Sabaratnam et al. [208] показано, что спектр белков в биоптате почек не всегда соответствует спектру белков экзосомальных мВВ.

Участие внеклеточных везикул в регуляции иммунного ответа

Известно, что анатомическое строение мочевыделительной системы приводит к ее постоянному контакту с бактериальными инфекциями [196] и сопровождается высокоэффективными защитными иммунными реакциями [99]. Недавно была выявлена новая важная роль ВВ [72]. Было показано, что ВВ, выпускаемые клетками эпителия канальцев почек, содержат большое количество белков естественного иммунитета, которые ингибируют рост агрессивных бактерий *E. coli*, наиболее распространенных в моче человека [99]. Этот факт подчеркивает важность роли ВВ в иммунном механизме мочевыделительной системы. Указанный вывод согласуется с ранее опубликованными экспериментальными данными о защите от вирусной инфекции гриппа А при помощи ВВ, полученных из клеток респираторного эпителия почек собаки [123]. Кроме того, ВВ, содержащие тканевый фактор, могут поставлять дополнительные источники тканевых факторов, которые поддерживают гемостаз и свертывание крови. Таким образом, ВВ могут уменьшить опасность проникновения микроорганизмов в организм человека через клетки эпителия мочевыделительной системы, способствуя тем самым защите хозяина [127]. Следует также отметить работу, в которой продемонстрировано, что накопление антибактериальных белков в мВВ носит активный характер, сопровождаемый аэробным синтезом АТФ [34].

Последовательная регуляция клеточной коммуникации в канальцах и собирательной трубке нефрона

Коммуникативную роль мВВ можно определить как обратную регуляцию, влияющую на функцию

клеток-реципиентов (рис. 3) [65]. Примечательно, что ВВ из клеток канальцев и подоцитов почки обильно экспрессируют антиген CD24, небольшую гликозилфосфатидилинозитол-якоревую молекулу [121], которая участвует в клеточной адгезии и коммуникации [65]. Кроме того, ВВ, по-видимому, специфически взаимодействуют с клетками-реципиентами через первичные реснички клеток эпителия [103]. Это наблюдение подтверждается данными билиарной модели, демонстрирующей, что сигналы экзосомы влияют на экспрессию микроРНК и пролиферацию клеток [152]. Отметим, что отдельные молекулы, присутствующие в моче, также могут влиять на поглощение ВВ клетками реципиента. Было высказано предположение, что в нижележащих сегментах нефрона слияние ВВ с клетками может быть ограничено ТНР, обильным полимерным белком, присутствующим в нормальной моче [235]. Действительно, ВВ могут обеспечить путь для проксимально-дистальной коммуникации, причем ВВ из подоцитов могут пройти через ренальную тубулу и передать информацию к клеткам эпителия собирательной трубки [192, 211]. Было продемонстрировано, что как дистальные канальцы, так и клетки собирательной трубки могут захватывать и хранить в МВТ ВВ, высвобождаемые клетками проксимальных канальцев [82]. Этот факт может объяснить, почему белки, обычно экспрессируемые клетками канальцев, были обнаружены в нисходящих канальцах нефрона, включая водоспецифичный AQP1 [8, 207] и аммонийобразующий фермент глутаминазу [243, 245].

Управление переносом ионов в канальцах нефрона при помощи внеклеточных везикул

ВВ может также посредничать сообщению между проксимальными и дистальными канальцами и собирательной трубкой для того, чтобы регулировать перемещение натрия. На самом деле, К.К. Jella et al. [113] показали, что ВВ из клеток проксимальных канальцев несут активный GAPDH, который снижает активность ионов Na^+ за счет уменьшения вероятности открытия канала в дистальных канальцах и собирательных каналах (рис. 3, Н). ВВ также может опосредовать перенос AQP2 между кортикальными клетками собирательной трубки, увеличивая экспрессию AQP2 и транспорт воды в клетках-реципиентах (рис. 3, В) [221]. В исследовании J.M. Street et al. [221] десмопрессин использовали для стимуляции увеличения содержания AQP2. Позже в работе W. Oosthuyzen et al. [176] было продемонстрировано, что десмопрессин как аналог вазопрессина избирательно стимулировал поглощение мВВ трубчатыми клетками, в то время как антагонист вазопрессина уменьшал поглощение введенных *in vivo* ВВ в почечной ткани. Это говорит о том, что коммуникация при помощи мВВ является физиологически регулируемым процессом. Кроме того, эти исследователи установили, что такой ме-

ханизм может быть использован для доставки микроРНК в клетки собирательной трубки, что приводит к понижению регуляции целевых транскриптов. В отдельных работах показано, что ВВ обогащены ангиотензинпревращающим ферментом [83, 187], который может играть определенную роль в системе ренин – ангиотензин, участвуя тем самым в контроле водного баланса [169].

Влияние внеклеточных везикул на клетки эндотелия

ВВ могут оказывать различное воздействие на клетки эндотелия в зависимости от их происхождения и, следовательно, от их содержимого. В физиологических условиях спокойные клетки эндотелия секретируют ВВ, которые ингибируют активацию моноцитов и подавляют активацию эндотелиальных клеток [172], тогда как при воспалении ВВ, высвобождаемые клетками эндотелия, могут проявлять ангиогенные свойства, приводя к активации окружающих клеток [141]. Действительно, G. Lombardo et al. [141] продемонстрировали, что ИЛ-3 усиливает высвобождение ВВ и их проангиогенную активность, увеличивая содержание в них miR-126-3p и STAT5. Таким образом, горизонтальный перенос STAT5 в клетки эндотелия приводит к транскрипции циклина D1 и образованию клеточной трехмерной трубчатой структуры *in vitro*.

При патологических состояниях, особенно при нескольких воспалительных, ВВ могут способствовать изменению ангиогенеза. Установлено, что у пациентов с септическим шоком в сочетании с повышенным уровнем тромбксана A₂ повышается содержание тромбоцитарных и эндотелиальных микрочастиц. Эти ВВ проявляли защитный эффект от гипотензии, вызванной сосудистой гипореактивностью [163]. Кроме того, ВВ, секретируемые из клеток-предшественников почечной артерии, полученных после радикальной нефрэктомии человека H.A. Mostefai et al. [163], усиливали миграцию эндотелиальных клеток при совместном культивировании с поврежденными клетками эндотелия. Таким образом, данное исследование показало целесообразность использования ВВ, полученных из проангиогенных клеток-предшественников пациента, для потенциальной терапевтической трансплантации аутологичных клеток при повреждении клеток эндотелия микроциркуляторного русла [179]. Кроме того, выяснили, что роль микроРНК при этом является решающей, а B.W. van Balkom et al. [233] еще раньше показали, что связь между клетками сосудистого эндотелия опосредуется ВВ, которые стимулируют ангиогенез, по крайней мере частично, через miR-214. В частности, ВВ, обогащенные этой микроРНК, способствовали миграции эндотелиальных клеток и ангиогенезу как *in vitro*, так и *in vivo*, предотвращая остановку клеточного цикла в клетках реципиентах [233]. Возможность использования подобного процесса для спасения стареющих клеток,

имеющих пониженный уровень miR-214 при помощи переноса ВВ, полученных из клеток, продуцирующих miR-214, является перспективным методом применения ВВ для эндотелий-ассоциированных заболеваний.

Роль внеклеточных везикул в ангиогенезе

Как уже упоминалось выше, ВВ могут способствовать ангиогенезу за счет переноса проангиогенных факторов [142], включая факторы MMP-2 и MMP-9, которые поддерживают ухудшение матрицы и появление новообразований кровеносных сосудов [210, 224]. Как оказалось, ВВ, полученные из клеток проангиогенных предшественников, способствуют образованию проангиогенного фенотипа в клетках эндотелия микро- и макрососудов человека. Их эффект обусловлен переносом микроРНК, связанных с синтазой оксида азота и сигнальными путями PI3K/AKT [61]. Кроме того, на модели ишемии задней конечности мышей было показано, что ВВ клеток-предшественников эндотелия улучшают васкуляризацию и ограничивают ишемическое повреждение [198].

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Известно, что раковые опухоли имеют сложное клеточное микроокружение, поэтому требуют активного обмена информацией с соседними клетками, в том числе с эндотелиальными клетками, фибробластами, перицитами и инфильтрирующими иммунными клетками [93]. Поэтому несколько типов клеток взаимодействуют синхронно, чтобы способствовать или подавлять прогрессирование ракового заболевания [129], следовательно ВВ необходимы для участия в этих коммуникациях [139, 257]. В настоящее время общепризнано, что опухолевые клетки высвобождают ВВ, которые способны организовывать опухолевую прогрессию, стимулируя основные физиологические процессы, такие как пролиферация, ангиогенез, образование метастазов и иммунный ответ [142, 157].

Роль и функции внеклеточных везикул при раке почки

Общепризнано, что основополагающим этапом для прогрессирования развития опухоли является ингибирование иммунного надзора. Установлено, что ВВ из опухолевых клеток почки индуцируют толерантность к неповрежденным клеткам различными механизмами [131]. Например, группа M.A.C. Pomato et al. недавно продемонстрировала, что ВВ, полученные из стволовых клеток рака почки, нарушают дифференцировку моноцитов и их превращение в дендритные клетки, сильно снижая при этом экспрессию антигенов HLA-DR и молекул адгезии [90, 191]. Эта их иммуномодулирующая роль коррелировала

с наличием антигена HLA-G, который, как известно, подавляет иммунный ответ и способствует тем самым иммунной маскировке рака. Кроме того, другие исследователи установили, что опухолевые ВВ могут непосредственно способствовать увеличению количества Т-регуляторных клеток и гибель противоопухолевых CD8⁺ эффекторных Т-клеток. Опухолевые ВВ могут также индуцировать апоптоз в лимфоцитах, перенося лиганды для рецепторов смерти TRAIL и FasL [12, 109]. Наряду с этим, такие ВВ могут регулировать дифференцировку моноцитов, поддерживая миелоидный иммуносупрессивный фенотип этих клеток [59, 232], а также иммуносупрессивный фенотип макрофагов [62].

Помимо влияния на иммунные клетки, ВВ раковых клеток могут изменять функции невоспаленных клеток внутри опухолевой стромы и участвовать в дифференцировке фибробластов в миофибробласты, которые секретируют компоненты этих ВВ и могут тем самым поддерживать прогрессирование опухоли [93]. Исследователи S.S. Sidhu et al. [215] продемонстрировали, что ВВ, полученные из клеток карциномы легких, переносят трансмембранный гликопротеин (EMMPRIN) к фибробластам, индуцируя продукцию матриксных металлопротеиназ, способствуя инвазии опухоли и метастазированию. J. Webber et al. [240] показали, что опухолевые ВВ экспрессируют белок TGF- β 1 на своей наружной поверхности и запускают активацию миофибробластов. Во время роста опухоли гипоксия способствует выживанию и размножению опухолевых клеток, воздействуя на строму [73] и индуцирует высвобождение неоваскулярных стимулирующих факторов [149]. Было также установлено, что гипоксическое микроокружение может влиять на состав опухолевых ВВ [22] и тем самым повышать их ангиогенетический и метастатический потенциал [181]. При этом показано, что гипоксия усиливает компартиментализацию проангиогенных микроРНК, таких как miR-210 в Тевс [126], или miR-126 и miR-296 внутри ВВ, полученных из клеток, проангиогенных предшественников [40].

Еще раньше было установлено, что измененная васкуляризация, стимулируемая раковыми клетками, может зависеть от секреции не только известных ангиогенных цитокинов и факторов роста, но и от количества ВВ [111, 112, 217]. Впоследствии группа M.A. Pomato et al. показала, что ВВ, высвобождаемые стволовыми клетками рака почки, специфически проявляют проангиогенные свойства, что способствует васкуляризации опухоли [189]. Эти везикулы, как было установлено, обогащены проангиогенными мРНК, микроРНК и белками (MMP2/9, ангиопоэтином-1, эфрином А3, факторами FGF и VEGF), которые способствуют васкуляризации и метастазированию опухоли путем прайминга белков эндотелиальных клеток. Кроме того, уровни микроРНК (miR-200c, miR-92, miR-141) в опухолевых ВВ значительно выше у пациентов колоректального рака и РПЖ, связаны

с инвазией опухоли и метастазов (miR-29a, miR-650, miR-151), а также напрямую связаны с раком почки (miR-19b, miR-29c, miR-151) [87]. Опухолевые ВВ могут также стимулировать миграцию эндотелиальных клеток и ангиогенез *in vivo* через мембранный сфингомиелин [125]. Кроме того, такие ВВ обогащены металлопротеиназой [224], а также имеют на своей поверхности CD147-индуктор металлопротеиназы [157], способствуя тем самым деградации белков внеклеточного матрикса, необходимых для ангиогенного процесса. Опухолевые ВВ также содержат и обеспечивают уровень мРНК и белков, проангиогенных модуляторов: сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР-Р), интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8), ангиогенин и антиангиогенные факторы, такие как TIMP-1 и TIMP-2 [217]. Имея перечисленное содержимое, такие ВВ могут изменить судьбу здоровых клеток. В частности, ВВ, полученные из стволовых клеток рака почки, могут индуцировать проопухолевый фенотип в МСК-реципиентах, повышая экспрессию генов, связанных с ремоделированием матрикса (COL4A3), миграцией клеток (CXCR4, CXCR7), ростом опухоли (ИЛ-8, остеопонтин и миелопероксидаза) и с ангиогенезом. Важно отметить, что ВВ из стимулированных МСК имели повышенную способность индуцировать миграцию опухолевых клеток почек и образование сосудов *in vitro*, а также поддерживали развитие опухоли и васкуляризацию *in vivo* [138]. Этот вывод согласуется с данными других исследований, в которых показано, что ВВ могут способствовать местному и отдаленному распространению опухолевых клеток, способствуя тем самым миграции и инвазии опухоли. Было отмечено, что опухолевые ВВ способствуют рекрутированию различных типов клеток (фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги и различные популяции клеток, полученных из костного мозга) в предметатическую нишу [52, 184] и могут быть важными праймирующими факторами, которые помогают установить метастатические ниши, как правило, взаимодействуя со здоровыми клетками хозяина [149]. Сравнение ВВ из стволовых клеток рака почки с таковыми из объемной опухоли показало селективную картину микроРНК, которые могут способствовать местной инвазии и формированию предметатической ниши за счет миграции фибробластов [212]. С другой стороны, высокие уровни экзосомальных микроРНК (miR-100-5p, miR-21-5p, miR-139-5p) увеличивали экспрессию металлопротеиназ 2, 9 и 13, экспрессию RANKL и миграцию фибробластов при трансфекции в фибробласты простаты [212].

Роль внеклеточных везикул при раке мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря является частой злокачественной опухолью в развитых странах, уступая только раку почки среди злокачественных новооб-

разований мочевого тракта [170]. Несколько белков, связанных с раком мочевого пузыря, были обнаружены в мочевых пузырях пациентов и могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических маркеров. Компоненты эпидермального фактора роста (ЭФР), α -субъединицы G-белка, белка ретиноевой кислоты 3 и резистина в большом количестве представлены в ВВ онкопациентов и потенциально вовлечены в опухолевую прогрессию [117, 218]. Опухоль-ассоциированный сигнальный кальций (TACSTD2) высоко экспрессирован в опухолевых ВВ больных раком мочевого пузыря и был предложен в качестве биомаркера [43]. Повтор ЭФР-подобного белка и дискоидин I, как доменсодержащий белок 3 (EDIL 3), лиганд интегрина, вовлеченный в ангиогенез, поставляется опухолевыми ВВ, полученными из клеток рака мочевого пузыря, и может способствовать прогрессированию рака [22]. Кроме того, в ВВ от больных раком мочевого пузыря обнаружены транскрипты для LASS2 и GALNT1, участвующих в прогрессии рака и метастазировании [186], а также микроРНК (miR-1224-3p, miR-15b, miR-135b), которые коррелировали с положительным диагнозом рака мочевого пузыря, включая соотношение miR-126/miR-152 [106]. Наконец, в работе Lin et al. [136] показано, что опухолевые ВВ от пациентов с высокодифференцированным раком мочевого пузыря экспрессируют два белка (α 1-антитрипсин и гистон H2B1K), уровни которых хорошо коррелируют с градациями заболевания. Эти белки также участвуют в развитии опухоли и опухолевые ВВ с ними являются потенциальными биомаркерами, предсказывающими прогрессирование рака и риски рецидива. В более ранних экспериментах было выявлено, что опухолевые ВВ из культивированных клеток рака мочевого пузыря, инкубированные с опухолевыми клетками, активируют сигнальные пути, ведущие к ингибированию апоптоза клеток. Исследователи предположили, что усиление коммуникации может играть определенную роль в прогрессии опухоли [247].

Функции внеклеточных везикул при раке простаты

Рак предстательной железы (РПЖ) обычно возникает у мужчин старше 50–60 лет. У лиц молодого возраста он встречается редко. Исключение составляет саркома предстательной железы. Это редко встречающееся заболевание поражает молодых людей и даже встречается в детском и юношеском возрасте, что связывают с эмбриональной этиологией опухоли. Вероятность обнаружения РПЖ у мужчин в возрасте от 40 до 59 лет составляет 1,28 %, в возрасте от 60 до 79 лет — 15,6 %. В целом же около 3 % мужчин имеют шанс умереть от РПЖ.

В структуре онкологических заболеваний ряда развитых стран РПЖ занимает 2–3-е место, а в США — вышел на первое. В Великобритании — 2-е место среди всех онкозаболеваний у мужчин.

РПЖ стоит на 2-м месте после меланомы кожи, значительно превосходя злокачественные заболевания легкого и желудка.

Рак предстательной железы является наиболее частым раком у мужчин [53]. Современные исследования указывают на полезность опухолевых ВВ для диагностики РПЖ, подчеркивая тот факт, что их анализ может представлять собой неинвазивный метод для оценки и мониторинга изменений РПЖ [155, 238]. Действительно, опухолевые ВВ, высвобождаемые клетками простаты, могут быть обнаружены в моче после их секреции через эякуляционные протоки простаты [35]. В исследованиях ряда ученых было изучено протеомное содержимое ВВ клеток простаты [145, 188, 256]. Были обнаружены повышенные уровни β 1- и α 1-интегрина в ВВ больных метастатическим РПЖ, по сравнению с пациентами с неметастатическим заболеванием или доброкачественной гиперплазией предстательной железы [24]. Антиген стволовых клеток простаты и простатспецифический мембранный антиген также были идентифицированы в опухолевых ВВ у пациентов с РПЖ [67, 174, 191]. P.J. Mitchell et al. [159] обнаружили маркеры РПЖ в ВВ из образцов простаты больных раком пациентов, что отличало их от здоровых мужчин. J.L. Welton et al. [241] показали, что возможно идентифицировать определенные белки ВВ из крови или мочи больных РПЖ, указывающие на неэффективность лечения и прогрессирующее заболевание, и отличать вновь диагностированный от прогрессирующего РПЖ. С помощью методов протеомного анализа эти исследователи обнаружили белки с известными ассоциациями с РПЖ, включая инсулиноподобные факторы роста, связывающие белки и кининоген-1, а также идентифицировали новые биомаркеры, которые были повышены во время прогрессирования болезни, в том числе афамин, кардиотрофин-1, лемуайн и др. [241]. В дополнение к этому, J. Nilsson et al. продемонстрировали, что гены, связанные с простатой, могут быть успешно обнаружены в опухолевых ВВ, при этом были выявлены определенные изменения, влияющие на экспрессию генов TMPRSS2 и PCA-3 [64, 171]. Интересно, что в пионерском исследовании P. Motamedinia et al. [164] использовали ВВ-маркерный анализ для дифференцировки пациентов с биопсией доказанного РПЖ от пациентов с отрицательной биопсией предстательной железы (точность диагноза составила 81 %). В частности, наличие в ВВ простатспецифической мутации (*TMPRSS2:ERG*) между геном трансмембранной протеазы серина 2 (*TMPRSS2*) и геном, связанным с онкогеном (*ERG*), коррелировало с экспрессией гена в ткани после радикальной простатэктомии [164]. В настоящее время доступен клинически валидированный диагностический тест для РПЖ при помощи жидкостной биопсии, он позволяет различать низкоагрессивный и высокоагрессивный РПЖ на основе измерения уровней экспрессии белка PCA-3 и ERG в ВВ [155]. F. Royo et

al. [206] показали, что ВВ от РПЖ проявляют различные физические и биологические свойства по сравнению с раком почки. Анализ транскриптома выявил снижение уровня кадгерина-3 типа 1 (CDH3) в ВВ от больных РПЖ, что отражает экспрессию этого кадгерина в опухоли предстательной железы и свидетельствует о его опухолесупрессивной активности в РПЖ [206].

В других исследованиях была проанализирована микроРНК, находящаяся в ВВ. Профили микроРНК в ВВ, полученные из раковых клеток и нормальных клеток эпителия простаты, позволили составить панель из 80 микроРНК в опухолевых ВВ [98]. С. Corcoran et al. [50] определили группу микроРНК как потенциальных биомаркеров метастазов РПЖ. В соответствии с результатами ранее опубликованной работы [98], экспрессия miR-34a была уменьшена в РПЖ, и авторы предположили, что ее уровень может быть использован для того, чтобы дифференцировать РПЖ от рака почки. Кроме того, *BCL-2*, известный антиапоптозный ген, был описан в качестве мишени для miR-34a [50]. Наконец, по содержанию ВВ из клеток РПЖ видно, что они играют существенную роль в прогрессировании и развитии рака. А.А. Vabiker et al. [16] обнаружили, что такие ВВ несут протеинкиназу А, которая инактивирует каскад комплемента, защищая таким образом раковые клетки от комплемент-опосредованного лизиса клеток, а также клетки CD59, которые защищают раковые клетки РПЖ от разрушения [15].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ ПРИ НЕРАКОВЫХ ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Помимо исследований роли ВВ в опухолях, значительный интерес у ученых вызывают функции ВВ при ряде других патологических состояний, таких как эндотелиальные дисфункции, изменения иммунной системы, фиброз и воспаление [76, 190]. В отдельных работах показано, что мВВ играют значимую роль в модуляции микроокружения и в усилении повреждения или восстановлении почек, в том числе на примере вовлечения ВВ крови в артериальную гипертензию, отторжение трансплантата и при ряде гломерулопатий [234].

Роль внеклеточных везикул при фиброзе почек

Показано, что ВВ, полученные из клеток нефрона, могут опосредовать передачу провоспалительных или профиброзных сигналов от клеток трубчатого эпителия, фибробластов и инфильтрирующих иммунных клеток, опосредуя общие пути, ведущие к почечному фиброзу [76, 175]. В 2013 г. F.T. Borges et al. [28] установили, что поврежденные эпителиальные клетки продуцируют повышенное количе-

ство ВВ с определенной генетической информацией, необходимой для активации фибробластов. На самом деле ВВ производные ТЭК подвергаются *in vitro* воздействию гипоксического повреждения, что способствует пролиферации, экспрессии α -гладкомышечного актина, экспрессии F-актина и продукции коллагена I типа в фибробластах. Авторы этой работы выделили среди общего содержания компонентов в ВВ определенное количество мРНК и профиброзного фактора роста (TGF- β 1), предполагая их ключевую роль в активации фибробластов и репаративных/регенерационных реакциях тканей. После повреждения клеток неполный репаративный ответ может привести к стойкому тубулоинтерстициальному воспалению и гипоксии тканей, что в итоге приводит к острому повреждению почек (ОПП) [28].

Обобщая данные этих исследований, можно сказать, что ВВ вовлечены в процесс заболевания почек через множественные эффекты, в зависимости от их клеточного происхождения [146]. Авторы обсуждаемых работ отмечают, что ВВ участвуют в физиологических процессах, прежде всего необходимых для гомеостаза почек, таких как клеточная коммуникация, иммунный ответ, транспорт ионов и ангиогенез (рис. 4).

Кроме того, мВВ могут быть также связаны с прогрессированием заболевания при раке или почечной недостаточности. Таким образом, ВВ могут способствовать дефектному ангиогенезу, воспалению и профиброзным процессам. Эти противоположные функции ВВ, как полезные, так и вредные, являются следствием окружающей среды, в которой производятся мВВ, а также целевых клеток-реципиентов, с которыми они взаимодействуют [76].

Внеклеточные везикулы при гломерулонефрите

Исследуя экспериментальный гломерулонефрит Thy1.1 у крыс, V. Cantaluppi et al. [40] продемонстрировали протективный эффект ВВ при индуцированном комплемент-опосредованном мезангиальном повреждении. При этом, после внутривенной инъекции ВВ, полученных из клеток-предшественников эндотелия, они локализуются внутри поврежденных клубочков и ингибируют активацию мезангиальных клеток, лейкоцитарную инфильтрацию и апоптоз. Кроме того, лечебное применение ВВ уменьшает протеинурию, повышает гемолитическую активность сывороточного комплемента, улучшает функцию почек, сохраняет подоцитозный маркер синаптоподин и антиген RECA-1 эндотелия. Благоприятное влияние ВВ на мезангиальные клетки было обусловлено ингибированием анти-Thy1.1 антител/комплемент-индуцированного апоптоза и отложением мезангиальных клеток C5b-9/C3 [40].

Внеклеточные везикулы в процессе регенерации тубулярных клеток эпителия

Некоторые повреждения почек характеризуются повреждением тубулярных клеток эндотелия (ТЭК) [28, 156]. Было показано, что ВВ может индуциро-

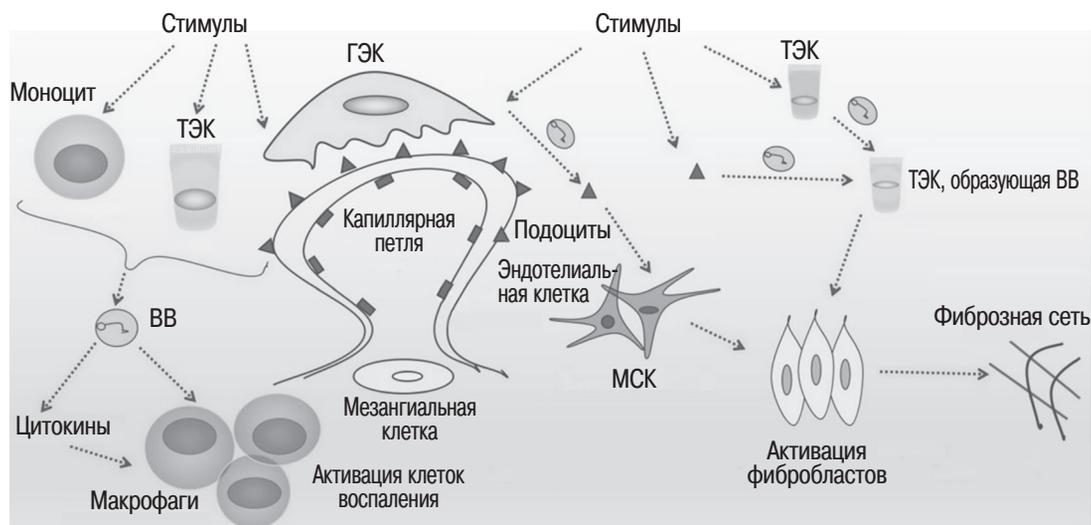


Рис. 4. Схема взаимодействий внеклеточных везикул в качестве мессенджеров между клетками в норме и при фиброзе почек. ТЭК — тубулярная эндотелиальная клетка; МСК — мезенхимальная стволовая клетка; ВВ — внеклеточная везикула; ГЭК — гломерулярная эндотелиальная клетка

вать восстановление ОПП за счет уменьшения кальций-индуцированного апоптоза [32]. В ряде исследований было продемонстрировано благотворное влияние на восстановление поврежденных клеток почек ВВ, полученных из резидентных и экзогенных предшественников стволовых клеток почек, после токсического или ишемического ОПП [13, 38, 86, 96, 133, 209]. В эксперименте показано, что ВВ, полученные из клеток-предшественников эндотелия, предотвращали функциональное повреждение клеток почек на модели ишемии-реперфузии (ИРИ) у крыс [40]. Нарушение ИРИ является основной причиной ОПП у человека и связано с некрозом трубчатых клеток и их дисфункцией, а также потерей эндотелиальных клеток [20]. ВВ индуцируют функциональную и морфологическую защиту от ОПП за счет уменьшения инфильтрации лейкоцитов и апоптоза, а также за счет усиления пролиферации ТЕК. ВВ эндотелиальных клеток-предшественников также защищают от прогрессирования хронической болезни почек после ИРИ путем ингибирования сокращения сети капилляров, гломерулосклероза и тубуло-интерстициального фиброза [40]. Терапевтическая функция ВВ опосредована переносом микроРНК [48]. Действительно, заживляющие и защищающие эффекты ВВ были в основном связаны с переносом проангиогенных микроРНК (miR-126, miR-296) в гипоксические резидентные почечные клетки, что вызывало изменение их фенотипа. Отмечают, что снижение содержания микроРНК в ВВ происходит за счет снижения содержания РНК в проангиогенных предшественниках, либо за счет использования специфических антагонистов совместно с инактивирующими РНК, либо за счет обработки везикул повышенными концентрациями РНКаз [41]. Используя модель мышей с ишемическим ОПП, D. Burger et al. [37] в эксперименте обнаружили, что внутривенное введение ВВ, полученных из эндотелиальных колониеобразующих

клеток пуповинной крови человека, клеток-предшественников эндотелия с высокой пролиферативной способностью и проангиогенным потенциалом, ослабляет повреждение почек, индуцируя повышение уровня креатинина плазмы, тубулярный некроз и апоптоз. Примечательно, что эти ВВ обогащены miR-486-5p и защищают мышей от ИРИ почки путем передачи микроРНК к ВВ через PTEN/Akt. Обнаруженные в эксперименте *in vivo* мощные защитные эффекты были связаны со снижением уровня PTEN в почках и активацией Akt. Эти эффекты блокировались ингибированием микроРНК, что позволяет предположить, что перенос miR-486-5p в ВВ играет важную роль в предотвращении клеточного апоптоза [236]. В частности, в работе A. Ranghino et al. [197] продемонстрировано, что ВВ, полученные из резидентной популяции МСК (GI-МСК), оказывают регенеративный эффект на ОПП, индуцированной ИРИ у мышей [29, 54]. Эти ВВ улучшают функцию почек и уменьшают ишемическое повреждение через активацию пролиферации ТЕК. Такое их действие было опосредовано внутривезикулярными микроРНК, включая группу микроРНК, чьи предсказанные ранее целевые гены участвуют в различных биологических процессах, включая клеточную коммуникацию, метаболизм нуклеиновых кислот, регуляцию роста клеток, экспрессию генов и транспорт микроРНК. Эти микроРНК могут влиять на прорегенеративный процесс, инициируемый ВВ, полученными из GI-МСК [197]. Результаты этой работы подтверждают предыдущие данные о том, что ВВ из почечных МСК участвуют в восстановлении ОПП после ИРИ, способствуя пролиферации перитонеальных капилляров и уменьшению перитубулярного микроваскулярного разрежения, действуя, по-видимому, в качестве носителей проангиогенных сигналов [46]. В ряде других работ показано, что терапевтический эффект при ОПП и других поражениях почек оказывают

ВВ из МСК [32, 96], что было, в основном, связано с переносом содержащихся в них микроРНК [48]. Кроме того, ВВ, полученные из других стволовых клеток, например из стволовых клеток печени человека, также показали *in vivo* свою эффективность в восстановлении ОПП [97].

Внеклеточные везикулы при диабетической нефропатии

Всемирной организацией здравоохранения признано, что сахарный диабет является главным фактором развития хронической болезни почек в западном мире [203]. При этом почти у 40 % больных сахарным диабетом развивается диабетическая нефропатия, одно из самых тяжелых осложнений сахарного диабета [58]. Из данных работы Z.Z. Jiang et al. [115] следует, что ВВ, полученные из стволовых клеток кондиционированной среды мочи, могут предотвратить повреждение почек при диабете, способствуя выживанию клеток и сосудистой регенерации, предотвращая при этом апоптоз подоцитов. В эксперименте эти исследователи оценили влияние ежедневного введения в хвостовую вену крысам ВВ на модели Спрэга — Доули с индуцированным повреждением почек и ангиогенеза. Они обнаружили, что введение ВВ уменьшает объем мочи и микроальбуминурию и приводит к подавлению апоптоза подоцитов и ТЭК. Кроме того, ВВ подавляли сверхэкспрессию каспазы-3 и увеличивали пролиферацию гломерулярных клеток эндотелия. Более того, последующий анализ *in vitro* показал, что такие ВВ могут уменьшить апоптоз подоцитов, индуцированный повышенными концентрациями глюкозы. Авторы этой работы предположили, что TGF- β 1, ангиогенин и морфогенетический белок-7 фактора роста костного мозга, переносимые ВВ, могут оказывать лечебные эффекты [115]. В эксперименте было показано, что мочевые ВВ, обогащенные микроРНК-451-5р, могут быть потенциальными биомаркерами диабетической нефропатии [161]. Это предположение было подтверждено в работе S. Eissa et al. [68], которые обнаружили, что экзосомальные miR-15b, miR-34a и miR-636 весьма важны в диагностике и патогенезе диабетической нефропатии.

Ранее было установлено [75], что патологические особенности ранней стадии диабетической нефропатии включают повреждение/потерю подоцитов и гипертрофию мезангиальных клеток, которые отличались от признаков обструктивной нефропатии [229]. Показано, что ВВ МСК и ВВ, производные костного мозга, способствуют сохранению мезангиальных клеток от гипергликемической продукции при коллаген/гипергликемическом повреждении [77]. Этот эффект достигается за счет горизонтального переноса функционального miR-222, что приводит к понижению регуляции STAT5 и снижению содержания miR-21, экспрессии TGF- β 1 и синтеза матричного белка. В дальнейшем было показано, что некодируемые экзосомальные мРНК могут быть новыми

биомаркерами для хронических нефропатий и при трансплантации почки [124, 183].

Резюмируя, отметим, что результаты этих исследований подчеркивают полезное защитное действие ВВ, полученных из клеток-предшественников и стволовых клеток при патологических процессах почек, путем модуляции фиброза, регенерации поврежденных канальцев и клубочков, а также при ангиогенезе.

Внеклеточные везикулы и острая почечная недостаточность

A.C. Souza et al. [219] продемонстрировали, что мВВ вовлечены в мультиорганный дисфункциональный сепсис и септический шок. Повреждение микрососудов, вызванное сепсисом, индуцирует высвобождение ВВ в системный кровоток [180, 202]. L. Zafrani et al. [251] показали, что такие ВВ играют непосредственную роль в патогенезе сепсиса и связанной с ним острой почечной недостаточности, воздействуя как на коагуляционные, так и на воспалительные сигналы, модулируя количество действующих ВВ через кальпаиновую сигнализацию [1]. У септических пациентов с ОПП ВВ, секретируемые эндотелиальными предшественниками и вводимые внутривенно, могут достигать эндотелиальных клеток и ТЭК и оказывать прямое воздействие на гипоксические ТЭК [25].

Были опубликованы данные, что ВВ способствуют развитию ОПП, связанной с гемолитическим уремическим синдромом, индуцированным инфекцией агрессивной кишечной палочки. Также ВВ могут обеспечить путь избежать иммунной системы хозяина и перенести бактериальный токсин Shiga до органов-мишеней. Используя модель мыши, зараженной токсином Shiga *E. coli*, A.L. Ståhl et al. [220] показали, что токсин циркулирует внутри ВВ, связанных с клетками крови, которые достигают почки и переносятся в клубочковые и перитубулярные капиллярные эндотелиальные клетки. Затем такие ВВ проходят последовательно через базальную мембрану и поступают в подоциты и ТЭК. После эндоцитоза ВВ выбрасывают токсин и ингибируют синтез белка и приводят к гибели гломерулярных клеток эндотелия [220].

Внеклеточные везикулы как биомаркеры почечной недостаточности

ВВ секретируются клетками почек и урологического тракта и выбрасываются в мочу, принося важную информацию о патофизиологическом состоянии мочеполовой системы [167, 195]. Важно отметить, что ВВ можно легко и неинвазивно изолировать от пациентов, обеспечивая полезный исходный материал для многократных анализов для обнаружения биомаркеров. Существует несколько протоколов для выделения и изоляции ВВ [205], включая ультрацентрифугирование, фильтрацию, иммуноаффинные и микрофлюидные методы, высокоэффективную жидкостную хроматографию и осаждение [62, 80, 256]. Эти методы могут раз-

личаться по чистоте получаемых ВВ и по сложности протокола, а следовательно, и по их возможному клиническому применению. Чтобы избежать анализа мочевых загрязнений, таких как остаточные клетки или несвязанные белки, необходимы некоторые технические меры предосторожности, включая центрифугирование или фильтрацию, добавление ингибиторов протеаз и контроль кислотности среды [255, 257]. Преимуществом мВВ как биомаркера является возможность получения различных наборов информации. Действительно, мВВ могут быть проанализированы либо на содержание белка с помощью жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и иммуноферментного анализа, либо на экспрессию мРНК и микроРНК с помощью методов ПЦР [234, 238]. Выбранный анализ ВВ является выгодным в отношении общего исследования белка или мРНК в биожидкостях, поскольку он может улучшить чувствительность и точность обнаружения биомаркеров. Например, J. Skog et al. [217] выявили опухолевые ВВ, несущие мРНК со специфическим рецептором (VEGFvIII), позволяющим прогнозировать ответ на терапию при глиобластоме. Рядом исследователей было установлено, что содержание белка в ВВ составляет около 3 % общего количества белков нормальной мочи [170, 195]. Таким образом, их протеом может лучше отражать клеточные процессы, связанные с патогенезом мочеполовой системы по сравнению с нативной мочой [195].

В оригинальном исследовании P. Tangtanatakul et al. [223] установлено, что уровень белка let-7a и РНК miR-21 в мочевых экзосомах может отражать степень разгара волчаночного нефрита при системной красной волчанке.

Следовательно, моча представляет собой идеальную жидкость для последующего анализа. Дальнейшее изучение мВВ может улучшить понимание биологических механизмов, которые возникают при раке или других патологиях почки и потенциально могут быть использованы в нефрологии для контроля лечения пациентов.

Внеклеточные везикулы и нефротический синдром почек

В отдельных работах показана связь повреждения подоцитов с изменениями опухолевых белков Вильма (WT-1) в мочевых экзосомах [118], а также у пациентов, страдающих хронической гломерулярной патологией [254]. Концентрация белка WT-1 была повышена у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, отягощенных протеинурией, по сравнению с пациентами без протеинурии, и высокие уровни его коррелировали с функцией почек [118]. При этом снижение содержания WT-1 и других маркеров повреждения подоцитов у онкопациентов может свидетельствовать о ремиссии заболевания или как ответ на противоопухолевую терапию [255]. Недавно были опубликованы данные [148], что количество ВВ, полученных из подоцитов, выше у пациентов с са-

харным диабетом 1-го типа, независимо от других биомаркеров (альбуминурия, нефрит), и эти ВВ могут помочь обнаружить повреждение клубочков при неосложненном сахарном диабете 1-го типа. Кроме того, у пациентов с нефротическим синдромом были обнаружены повышенные количества ВВ, высвобождаемые микроворсинками клубочковых подоцитов, а также повышение уровня подокаликсина, маркера подоцитов [94].

В пробах ВВ, полученных от пациентов с хронической почечной недостаточностью, была обнаружена экспрессия более низких уровней мРНК CD2AP, другого маркера подоцитов, коррелирующего с почечной дисфункцией, уровнем протеинурии и стадией почечного фиброза [147]. В другом исследовании сообщалось об увеличении уровня остеопротегерина, рецептора семейства проапоптозных цитокинов и α -ФНО, маркера воспаления у больных хронической почечной недостаточностью [23]. Изменение количества микроРНК также было зарегистрировано у больных сахарным диабетом 1-го типа с диабетической нефропатией или без нее [100]. ВВ, полученные от больных микроальбуминурией, были обогащены miR-130a и miR-145, гломерулярным маркером мезангиальных клеток, индуцированных TGF- β 1. Такие ВВ характеризовались пониженным содержанием miR-155 и miR-424, которые, как известно, экспрессируются подоцитами и отрицательно модулируют сигнализацию ангиотензина II, факторов TGF- β 1 и VEGF [19]. При анализе мочи взрослых и педиатрических пациентов с изолированной микроскопической гематурией было показано, что по уровню мВВ можно дифференцировать раннюю IgA-нефропатию и тонкую базальную мембранную нефропатию. Такие мВВ по-разному экспрессируют четыре биомаркера, причем α -1-антитрипсин и церулоплазмин маркируют группу IgA, в то время как аминопептидаза N и предшественник вазорина обогащены тонкой базальной мембраной при нефропатии [162].

Были обнаружены в мВВ несколько микроРНК, которые позволяли дифференцировать пациентов при волчаночном нефрите и нефропатии. Например, экспрессия miR-26a снижается в клубочках нефротических больных и, наоборот, повышается в их мВВ, что свидетельствует о важности такого показателя в качестве предполагаемого биомаркера повреждения клубочков [110]. Аналогично, фактор ADAM10, который обычно экспрессируется в дифференцированных подоцитах, может быть найден у пациентов с волчаночным нефритом и IgA-нефропатическими заболеваниями, но не у здоровых людей [91].

Роль внеклеточных везикул при наследственных почечных патологиях

Известно, что поликистоз почек (ПКП) является наследственной болезнью почек, очень распространенной во всем мире [3, 105]. Основными причинами патологии являются мутации в генах, кодирующих белки, необходимые для функционирования

первичных ресничек: полицистин-1 (ПЦ1), полицистин-2 (ПЦ2) и фиброцистин [249]. Эти и другие белки, включая цистин, фактор 6 АДФ-рибозилирования, плакены и комплемент, были экспрессированы в МВВ у таких пациентов [83, 187, 211]. Кроме того, в ВВ пациентов с ПКП и здоровых людей контрольной группы были обнаружены различные лектиновые профили [81]. У ВВ пациентов с ПКП обнаружена аномальная экспрессия цистина и фактора 6 АДФ-рибозилирования [103]. Недавно та же группа исследователей [101] наблюдала двукратное увеличение количества трансмембранного белка 2 (ТМЕМ2) в МВВ у пациентов с ПКП1 по сравнению с контролем. Интересно, что соотношение ПЦ1/ТМЕМ2 и ПЦ2/ТМЕМ2 показало обратную корреляцию с объемом почки, обеспечивая таким образом неинвазивный и не требующий визуализации инструмент для мониторинга объема почки во время прогрессирования заболевания. Кроме того, функция ТЭК во время прогрессирования аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек может контролироваться через МВВ. G. Pocsfalvi et al. [188] сообщили, что половина из спектра протеинов, определенных в МВВ, дифференциально выражена среди пациентов с поликистозом и здоровых людей. Некоторые белки, такие как цитоскелет-регулирующие и Ca^{2+} -связывающие белки, коррелируют с патогенетическим состоянием ТЭК у больных аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. В частности, уровни белка S100-A8 и аннексина A1 (Ca^{2+} -связывающие белки) уменьшаются после лечения антагонистом рецептора вазопрессина 2 [188].

Кроме того, растворимые котранспортеры $NaCl$ и $NaCl$ обычно экспрессируются в МВВ но, как было показано, отсутствуют в моче у пациентов с синдромом Бартера типа 1 и синдромом Гиттельмана. Этот факт указывает на то, что анализ МВВ может быть полезен в диагностике этих генетических нарушений [83, 116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возросший за последние 2 года поток данных свидетельствует об существенной роли ВВ в физиологических процессах почек. Кроме того, новые открытия в патофизиологии ВВ подтверждают их значимость в регенерации почек и течении заболеваний мочеполовой системы, в том числе онкологических, а также при сепсисе и генетических заболеваниях, при повреждении клубочков и канальцев и во многих других. Таким образом, основываясь на данных этих работ, можно утверждать, что ВВ выполняют ряд сложных функций в патофизиологии почек и, по-видимому, отражают состояние здоровья почек, хотя еще многое предстоит выяснить. Всесторонний анализ МВВ, собранных в моче, несущих специфические для болезни маркеры, может помочь понять метаболические и патофизиологические механизмы почек,

которые до сих пор все еще изучены недостаточно. Важно отметить, что МВВ, передаваемые с мочой, представляют собой весьма подходящий источник биомаркеров для улучшения диагностики, прогноза и клинического мониторинга заболеваний почек. Регистрация МВВ может позволить быстро и точно неинвазивным методом диагностировать заболевания почек, прежде чем произойдет значительное их повреждение. Наконец, методологический консенсус по выделению, количественному и качественному анализу МВВ мог бы разрешить имеющиеся в настоящее время в литературе разночтения относительно диагностической значимости ВВ [35].

Наконец, окончательное возможное терапевтическое применение включает использование МВВ в качестве носителя лекарств. Лекарственные препараты, также как отдельные белки или РНК, могут быть загружены в ВВ несколькими методами, такими как электропортация, коинкубация, трансфекция. После этой процедуры препараты могут быть доставлены в клетки-реципиенты для лечения рака и регенеративной терапии [18, 145].

Всестороннее осмысление данных в процитированных экспериментальных и обзорных работах подчеркивает многогранность функций ВВ и подтверждает растущий интерес биологов и медиков к дальнейшим исследованиям этой проблемы в нефрологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельских А.Н., Галагудза М.М., Болота А.С., и др. Нановезикулярная терапия. Эволюция концепции, современное состояние и перспективы. Сообщение 1. Нановезикулярная терапия острого повреждения почек // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339. – № 2. – С. 60–66. [Bel'skikh AN, Galagudza MM, Golota AS, et al. Nanovesicular therapy. Evolution of the conception, the current state and prospectives. Communication 1. Nanovesicular therapy of acute kidney injury. *Voenn-Med J.* 2018;339(2):60-66. (In Russ.)]
2. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Скрипай Л.А., Сорokolетова Е.Ф. Везикуляция эритроцитов человека. Ее роль в донорских эритроцитсодержащих компонентах // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – № 1. – С. 173-179. [Vashchenko VI, Vilyaninov VN, Skripay LA, Sorokolotova EF. Vesicle red blood cells. Its role in the donor erythrocytes components. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;(1):173-179. (In Russ.)]
3. Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. – Т. 59. – № 3. – С. 82–90. [Ignatova MS, Dlin VV. Hereditary kidney diseases running with hematuria. *Ros Vest Perinatol Pediatr.* 2014;59(3):82-90. (In Russ.)]
4. Кондратов К.А., Головкин А.С., Федоров А.В. Методы изучения субпопуляций внеклеточных вези-

- кун // Цитология. – 2018. – Т. 60. – № 7. – С. 487–497. [Kondratov KA, Golovkin AS, Fedorov AV. Methods for investigation of extracellular vesicle subpopulation. *Tsitologia*. 2018;60(7):487-497. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.07.01>.
5. Кореньков Д.А., Овчинникова О.М., Сельков С.А., Соколов Д.И. Роль микрочастиц в межклеточной коммуникации // Цитология. – 2014. – Т. 56. – № 7. – С. 480–488. [Korenkov DA, Ovchinnikova OM, Selkov SA, Sokolov DI. Role of microparticles in intercellular communication. *Tsitologia*. 2014;56(7):480-488. (In Russ.)]
 6. Луста К.А. Бактериальные мембранные внеклеточные нановезикулы: строение, биогенез, функции, использование в биотехнологии и медицине (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. – 2015. – Т. 51. – № 5. – С. 443. [Lusta KA. Bacterial outer membrane nanovesicles: Structure, biogenesis, functions, and application in biotechnology and medicine (Review). *Applied Biochem Microbiol*. 2015;51(5):443. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0555109915040091>.
 7. Abdeen A, Sonoda H, El-Shawarby R, et al. Urinary excretion pattern of exosomal aquaporin-2 in rats that received gentamicin. *Amer J Physiol Ren Physiol*. 2014;307(11): F1227-F12237. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00140.2014>.
 8. Abdeen A, Sonoda H, Oshikawa S, et al. Acetazolamide enhances the release of urinary exosomal aquaporin-1. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1623-1632. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw033>.
 9. Abid Hussein MN, Nieuwland R, Hau CM, et al. Cell-derived microparticles contain caspase 3 *in vitro* and *in vivo*. *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):888-896. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01240.x>.
 10. Alvarez ML, Khosroheidari M, Ravi RK, Di Stefano JK. Comparison of protein, microRNA, and mRNA yields using different methods of urinary exosome isolation for the discovery of kidney disease biomarkers. *Kidney Int*. 2012;82(9): 1024-1032. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.256>.
 11. Alvarez S, Suazo C, Boltansky A, et al. Urinary exosomes as a source of kidney dysfunction biomarker in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3719-3723. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.08.079>.
 12. Andreola G, Rivoltini L, Castelli C, et al. Induction of lymphocyte apoptosis by tumor cell secretion of FasL-bearing microvesicles. *J Exp Med*. 2002;195(10):1303-1316. <https://doi.org/10.1084/jem.20011624>.
 13. Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L, et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells*. 2012;30(8):1714-1725. <https://doi.org/10.1002/stem.1130>.
 14. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute 2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(12):5003-5008. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019055108>.
 15. Babiker AA, Nilsson B, Ronquist G, et al. Transfer of functional prostatic CD59 of metastatic prostatic cancer cell origin protects cells against complement attack. *Prostate*. 2005;62(2):105-114. <https://doi.org/10.1002/pros.20102>.
 16. Babiker AA, Ronquist G, Nilsson B, Ekdahl KN. Overexpression of ecto-protein kinases in prostasomes of metastatic cell origin. *Prostate*. 2006;66(7):675-686. <https://doi.org/10.1002/pros.20268>.
 17. Baietti MF, Zhang Z, Mortier E, et al. Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes. *Nat Cell Biol*. 2012;14(7):677-685. <https://doi.org/10.1038/ncb2502>.
 18. Barile L, Vassalli G. Exosomes: therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther*. 2017;174:63-78. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.020>.
 19. Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy. *PLoS ONE*. 2013;8:e73798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073798>.
 20. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1303-1353. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110041>.
 21. Becker A, Thakur BK, Weiss JM, et al. Extracellular vesicles in cancer: cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell*. 2016;30(6):836-848. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.009>.
 22. Beckham CJ, Olsen J, Yin PN, et al. Bladder cancer exosomes contain EDIL-3/Del1 and facilitate cancer progression. *J Urol*. 2014;192(2):583-592. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.035>.
 23. Benito-Martin A, Ucerro AC, Zubiri I, et al. Osteoprotegerin in exosome-like vesicles from human cultured tubular cells and urine. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072387>.
 24. Bijnsdorp IV, Geldof AA, Lavaei M, et al. Exosomal ITGA3 interferes with non-cancerous prostate cell functions and is increased in urine exosomes of metastatic prostate cancer patients. *J Extracell Vesicles*. 2013;2:22097. <https://doi.org/10.3402/jev.v2i0.22097>.
 25. Bitzer M, Ben-Dov IZ, Thum T. Microparticles and microRNAs of endothelial progenitor cells ameliorate acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;82(2):375-377. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.152>.
 26. Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic*. 2011;12:1659-1668. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x>.
 27. Bolukbasi MF, Mizrak A, Ozdener GB, et al. miR-1289 and «Zipcode»-like Sequence Enrich mRNAs in Microvesicles. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2012;1(12):e10. <https://doi.org/10.1038/mtna.2011.2>.
 28. Borges FT, Melo SA, Özdemir BC, et al. TGF- β 1-containing exosomes from injured epithelial cells activate fibroblasts to initiate tissue regenerative responses and fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):385-392. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012101031>.
 29. Bruno S, Bussolati B, Grange C, et al. Isolation and characterization of resident mesenchymal stem cells in human glomeruli. *Stem Cells Dev*. 2009;18(6):867-880. <https://doi.org/10.1089/scd.2008.0320>.
 30. Bruno S, Collino F, Deregius MC, et al. Microvesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem

- cells inhibit tumor growth. *Stem Cells Dev.* 2013;22(5):758-771. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0304>.
31. Bruno S, Collino F, Iavello A, Camussi G. Effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on tumor growth. *Front Immunol.* 2014;5:382. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00382>.
 32. Bruno S, Grange C, Collino F, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33115. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033115>.
 33. Bruno S, Porta S, Bussolati B. Extracellular vesicles in renal tissue damage and regeneration. *Eur J Pharmacol.* 2016;790:83-91. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.06.058>.
 34. Bruschi M, Santucci L, Ravera S, et al. Human urinary exosome proteome unveils its aerobic respiratory ability. *J Proteomics.* 2016;136:25-34. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.02.001>.
 35. Bryzgunova OE, Zaripov MM, Skvortsova TE, et al. Comparative study of extracellular vesicles from the urine of healthy individuals and prostate cancer patients. *PLoS ONE.* 2016;11: e0157566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157566>.
 36. Budnik V, Ruiz-Cañada C, Wendler F. Extracellular vesicles round off communication in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(3):160-172. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.29>.
 37. Burger D, Viñas JL, Akbari S, et al. Human endothelial colony-forming cells protect against acute kidney injury: role of exosomes. *Am J Pathol.* 2015;185(8):2309-2323. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.010>.
 38. Bussolati B, Bruno S, Grange C, et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol.* 2005;166(2):545-555. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62276-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62276-6).
 39. Buzas EI, György B, Nagy G, et al. Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(6):356-364. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.19>.
 40. Cantaluppi V, Gatti S, Medica D, et al. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells. *Kidney Int.* 2012;82(4):412-427. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.105>.
 41. Cantaluppi V, Medica D, Mannari C, et al. Endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles protect from complement-mediated mesangial injury in experimental anti-Thy1.1 glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):410-422. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu364>.
 42. Cha DJ, Franklin JL, Dou Y, et al. KRAS-dependent sorting of miRNA to exosomes. *Elife.* 2015;4:e07197. <https://doi.org/10.7554/eLife.07197>.
 43. Chen CL, Lai YF, Tang P, et al. Comparative and targeted proteomic analyses of urinary microparticles from bladder cancer and hernia patients. *J Proteome Res.* 2012;11(12):5611-5629. <https://doi.org/10.1021/pr3008732>.
 44. Chiabotto G, Bruno S, Collino F, Camussi G. Mesenchymal stromal cells epithelial transition induced by renal tubular cells-derived extracellular vesicles. *PLoS ONE.* 2016;11:e0159163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159163>.
 45. Chiaruttini N, Redondo-Morata L, Colom A, et al. Relaxation of loaded ESCRT-III spiral springs drives membrane deformation. *Cell.* 2015;163(4):866-879. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.017>.
 46. Choi HY, Moon SJ, Ratliff BB, et al. Microparticles from kidney-derived mesenchymal stem cells act as carriers of proangiogenic signals and contribute to recovery from acute kidney injury. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e87853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087853>.
 47. Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol.* 2009;19(2):43-51. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0415-3>.
 48. Collino F, Bruno S, Incarnato D, et al. AKI recovery induced by mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles carrying microRNAs. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2349-2360. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070710>.
 49. Collino F, Deregibus MC, Bruno S, et al. Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs. *PLoS ONE.* 2010;5(7): e11803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011803>.
 50. Corcoran C, Rani S, O'Driscoll L. MiR-34a is an intracellular and exosomal predictive biomarker for response to docetaxel with clinical relevance to prostate cancer progression: extracellular miRNAs as biomarkers for CRPC. *Prostate.* 2014;74(13):1320-1334. <https://doi.org/10.1002/pros.22848>.
 51. Coumans FA, Brisson AR, Buzar EI, et al. Methodological guidelines to study extracellular vesicles. *Circ Res.* 2017;120(10):1632-1648. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309417>.
 52. Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol.* 2015;17(6):816-826. <https://doi.org/10.1038/ncb3169>.
 53. Crawford ED, Petrylak D, Sartor O. Navigating the evolving therapeutic landscape in advanced prostate cancer. *Urol Oncol.* 2017;35:S1-S13. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.01.020>.
 54. Da Silva ML, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 11):2204-2213. <https://doi.org/10.1242/jcs.02932>.
 55. Dear JW. Urinary exosomes join the fight against infection. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1889-1891. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014020204>.
 56. Del Boccio P, Raimondo F, Pieragostino D, et al. A hyphenated microLC-Q-TOF-MS platform for exosomal lipidomics investigations: application to RCC urinary exosomes. *Electrophoresis.* 2012;33(4):689-696. <https://doi.org/10.1002/elps.201100375>.
 57. Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, López JA. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood.* 2005;106(5):1604-1611. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1095>.

58. Delić D, Eisele C, Schmid R, et al. Urinary exosomal miRNA signature in type II diabetic nephropathy patients. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150154>.
59. De Palma G, Sallustio F, Curci C, et al. The three-gene signature in urinary extracellular vesicles from patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Cancer*. 2016b;7(14):1960-1967. <https://doi.org/10.7150/jca.16123>.
60. De Palma G, Sallustio F, Schena FP. Clinical application of human urinary extracellular vesicles in kidney and urologic diseases. *Int J Mol Sci*. 2016a;17(7):E1043. <https://doi.org/10.3390/ijms17071043>.
61. Deregibus MC, Figliolini F, D'Antico S, et al. Charge-based precipitation of extracellular vesicles. *Int J Mol Med*. 2016;38(5):1359-1366. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2759>.
62. De Vrij J, Maas SL, Kwappenberg KM, et al. Glioblastoma-derived extracellular vesicles modify the phenotype of monocytic cells. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1630-1642. <https://doi.org/10.1002/ijc.29521>.
63. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(1):27-33. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.218123>.
64. Dijkstra S, Birker IL, Smit FP, et al. Prostate cancer biomarker profiles in urinary sediments and exosomes. *J Urol*. 2014;191(4):1132-1138. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.11.001>.
65. Dimov I, Jankovic Velickovic L, Stefanovic V. Urinary exosomes. *Scientific World Journal*. 2009;9:1107-1118. <https://doi.org/10.1100/tsw.2009.128>.
66. Dimuccio V, Ranghino A, Praticò Barbato L, et al. Urinary CD133⁺ extracellular vesicles are decreased in kidney transplanted patients with slow graft function and vascular damage. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104490>.
67. Drake RR, Kislinger T. The proteomics of prostate cancer exosomes. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(2):167-177. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.890894>.
68. Eissa S, Matboli M, Aboushabba R, et al. Urinary exosomal microRNA panel unravels novel biomarkers for diagnosis of type 2 diabetic kidney disease. *J Diabetes Complicat*. 2016;30(8):1585-1592. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.012>.
69. El Andaloussi S, Lakhali S, Mäger I, Wood MJ. Exosomes for targeted siRNA delivery across biological barriers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(3):391-397. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.08.008>.
70. Esteva-Font C, Guillén-Gómez E, Diaz JM, et al. Renal sodium transporters are increased in urinary exosomes of cyclosporine-treated kidney transplant patients. *Am J Nephrol*. 2014;39(6):528-535. <https://doi.org/10.1159/000362905>.
71. Fais S, O'Driscoll L, Borrás FE, et al. Evidence-based clinical use of nanoscale extracellular vesicles in nanomedicine. *ACS Nano*. 2016;10(4):3886-3899. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b08015>.
72. Feigerlova E, Battaglia-Hsu SF, Hauet T, Gueant JL. Extracellular vesicles as immune mediators in response to kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(1):F9-F21. <https://doi.org/10.1152/ajiprenal.00336.2017>.
73. Finger EC, Giaccia AJ. Hypoxia, inflammation, and the tumor microenvironment in metastatic disease. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(2):285-293. <https://doi.org/10.1007/s10555-010-9224-5>.
74. Fonsato V, Collino F, Herrera MB, et al. Human liver stem cell-derived microvesicles inhibit hepatoma growth in SCID mice by delivering antitumor microRNAs. *Stem Cells*. 2012;30(9):1985-1998. <https://doi.org/10.1002/stem.1161>.
75. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>.
76. Francois H, Chatziantoniou C. Renal fibrosis: Recent translational aspects. *Matrix Biol*. 2018;(68-69):318-332. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.013>.
77. Gallo S, Gili M, Lombardo G, et al. Stem cell-derived, microRNA-carrying extracellular vesicles: a novel approach to interfering with mesangial cell collagen production in a hyperglycaemic setting. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162417>.
78. Gámez-Valero A, Lozano-Ramos SI, Bancu I, et al. Urinary extracellular vesicles as source of biomarkers in kidney diseases. *Front Immunol*. 2015;6:6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00006>.
79. Gan X, Gould SJ. Identification of an inhibitory budding signal that blocks the release of HIV particles and exosome/microvesicle proteins. *Mol Biol Cell*. 2011;22(6):817-830. <https://doi.org/10.1091/mbc.E10-07-0625>.
80. Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1474-1483. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr015>.
81. Gerlach JQ, Krüger A, Gallogly S, et al. Surface glycosylation profiles of urine extracellular vesicles. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074801>.
82. Gildea JJ, Seaton JE, Victor KG, et al. Exosomal transfer from human renal proximal tubule cells to distal tubule and collecting duct cells. *Clin Biochem*. 2014;47(15):89-94. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.06.018>.
83. Gonzales PA, Pisitkun T, Hoffert JD, et al. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):363-379. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008040406>.
84. Gould SJ, Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2013;2:20389. <https://doi.org/10.3402/jev.zv2i0.20389>.
85. Gracia T, Wang X, Su Y, et al. Urinary exosomes contain microRNAs capable of paracrine modulation of tubular transporters in kidney. *Sci Rep*. 2017;7:40601. <https://doi.org/10.1038/srep40601>.
86. Grange C, Moggio A, Tapparo M, et al. Protective effect and localization by optical imaging of human renal CD133⁺ progenitor cells in an acute kidney injury model. *Physiol Rep*. 2014;2(5):e12009. <https://doi.org/10.14814/phy2.12009>.

87. Grange C, Tapparo M, Collino F, et al. Microvesicles released from human renal cancer stem cells stimulate angiogenesis and formation of lung premetastatic niche. *Cancer Res*. 2011;71(15):5346-5356. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-0241>.
88. Grange C, Tapparo M, Tritta S, et al. Role of HLA-G and extracellular vesicles in renal cancer stem cell-induced inhibition of dendritic cell differentiation. *BMC Cancer*. 2015;15:1009. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-2025-z>.
89. Greco KA, Franzen CA, Foreman KE, et al. PLK-1 silencing in bladder cancer by siRNA delivered with exosomes. *Urology*. 2016;91:241.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.01.028>.
90. Greening DW, Xu R, Ji H, et al. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods. *Methods Mol Biol*. 2015;1295:179-209. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2550-6_15.
91. Gutwein P, Schramme A, Abdel-Bakky MS, et al. ADAM10 is expressed in human podocytes and found in urinary vesicles of patients with glomerular kidney diseases. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):3. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-3>.
92. György B, Szabó TG, Pásztói M, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(16):2667-2688. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0689-3>.
93. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
94. Hara M, Yanagihara T, Hirayama Y, et al. Podocyte membrane vesicles in urine originate from tip vesiculation of podocyte microvilli. *Hum Pathol*. 2010;41(9):1265-1275. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.02.004>.
95. Helmke A, von Vietinghoff S. Extracellular vesicles as mediators of vascular inflammation in kidney disease. *World J Nephrol*. 2016;5(2):125-138. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.125>.
96. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S, et al. Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney Int*. 2007;72(4):430-441. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002334>.
97. Herrera Sanchez MB, Bruno S, Grange C, et al. Human liver stem cells and derived extracellular vesicles improve recovery in a murine model of acute kidney injury. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5:124. <https://doi.org/10.1186/scrt514>.
98. Hessvik NP, Phuyal S, Brech A, et al. Profiling of microRNAs in exosomes released from PC-3 prostate cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1819(11-12):1154-1163. <https://doi.org/10.1016/j.bbtagrm.2012.08.016>.
99. Hiemstra TF, Charles PD, Gracia T, et al. Human urinary exosomes as innate immune effectors. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(9):2017-2027. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101066>.
100. Higgins GC, Coughlan MT. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: the beginning and end to diabetic nephropathy? *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):1917-1942. <https://doi.org/10.1111/bph.12503>.
101. Hogan MC, Bakeberg JL, Gainullin VG, et al. Identification of biomarkers for PKD1 using urinary exosomes. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1661-1670. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040354>.
102. Hogan MC, Johnson KL, Zenka RM, et al. Subfractionation, characterization, and in-depth proteomic analysis of glomerular membrane vesicles in human urine. *Kidney Int*. 2014;85(5):1225-1237. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.422>.
103. Hogan MC, Manganelli L, Woollard JR, et al. Characterization of PKD protein-positive exosome-like vesicles. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):278-288. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060564>.
104. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015;527(7578):329-335. <https://doi.org/10.1038/nature15756>.
105. Hu S, Lie D, Tan X, et al. [Research progress in autosomal dominant polycystic kidney disease. (In Chinese)]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;44(10):1179-1187. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180110>.
106. Huang X, Liang M, Dittmar R, Wang L. Extracellular microRNAs in urologic malignancies: chances and challenges. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14785-14799. <https://doi.org/10.3390/ijms140714785>.
107. Huber V, Fais S, Iero M, et al. Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1796-1804. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.045>.
108. Hugel B, Martínez MC, Kunzelmann C, Freyssinet JM. Membrane microparticles: two sides of the coin. *Physiology*. 2005;20:22-27. <https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2004>.
109. Iavello A, Frech VS, Gai C, et al. Role of Alix in miRNA packaging during extracellular vesicle biogenesis. *Int J Mol Med*. 2016;37(4):958-966. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2488>.
110. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, et al. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis. *PLoS ONE*. 2014;9:e110383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110383>.
111. Iero M, Valenti R, Huber V, et al. Tumour-released exosomes and their implications in cancer immunity. *Cell Death Differ*. 2008;15(1):80-88. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402237>.
112. Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*. 2005;113(5):752-760. <https://doi.org/10.1002/ijc.20657>.
113. Jella KK, Yu L, Yue Q, et al. Exosomal GAPDH from proximal tubule cells regulate ENaC activity. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0165763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165763>.
114. Jia Y, Guan M, Zheng Z, et al. miRNAs in urine extracellular vesicles as predictors of early-stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7932765. <https://doi.org/10.1155/2016/7932765>.

115. Jiang ZZ, Liu YM, Niu X, et al. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type I diabetes in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:24. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0287-2>.
116. Joo KW, Lee JW, Jang HR, et al. Reduced urinary excretion of thiazide sensitive NaCl cotransporter in Gitelman syndrome: Preliminary data. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):765-773. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.07.022>.
117. Junker K, Heinzelmann J, Beckman C, et al. Extracellular vesicles and their role in urologic malignancies. *Eur Urol.* 2016;70(2):323-331. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.046>.
118. Kalani A, Mohan A, Godbole MM, et al. Wilm's tumor-1 protein levels in urinary exosomes from diabetic patients with or without proteinuria. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e60177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060177>.
119. Kanazawa T, Ichii O, Otsuka S, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha is associated with mesenchymal-epithelial transition in developing kidneys of C57BL/6 mice. *J Vet Med Sci.* 2011;73(5):601-607. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0493>.
120. Katsuda T, Kosaka N, Takeshita F, Ochiya T. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Proteomics.* 2013;13(10-11):1637-1653. <https://doi.org/10.1002/pmic.201200373>.
121. Keller S, Rupp C, Stoeck A, et al. CD24 is a marker of exosomes secreted into urine and amniotic fluid. *Kidney Int.* 2007;72(9):1095-1102. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002486>.
122. Witwer KW, Théry C. Extracellular vesicles or exosomes? On primacy, precision, and popularity influencing a choice of nomenclature. *J Extracellular Vesicles.* 2019;8(1):1648167. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1648167>.
123. Kesimer M, Scull M, Brighton B, et al. Characterization of exosome-like vesicles released from human tracheobronchial ciliated epithelium: a possible role in innate defense. *FASEB J.* 2009;23(6):1858-1868. <https://doi.org/10.1096/fj.08-119131>.
124. Khurana R, Ranches G, Schafferer S, et al. Identification of urinary exosomal noncoding RNAs as novel biomarkers in chronic kidney disease. *RNA.* 2017;23(2):142-152. <https://doi.org/10.1261/rna.058834.116>.
125. Kim CW, Lee HM, Lee TH, et al. Extracellular membrane vesicles from tumor cells promote angiogenesis via sphingomyelin. *Cancer Res.* 2002;62(21):6312-6317.
126. King HW, Michael MZ, Gleadle JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2012;12:421. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-421>.
127. Kleinjan A, Boing AN, Sturk A, Nieuwland R. Microparticles in vascular disorders: how tissue factor-exposing vesicles contribute to pathology and physiology. *Thromb Res.* 2012;130(Suppl.1):S71-S73. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.281>.
128. Knepper MA, Pisitkun T. Exosomes in urine: who would have thought? *Kidney Int.* 2007;72(9):1043-1045. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002510>.
129. Kohlhapp FJ, Mitra AK, Lengyel E, Peter ME. MicroRNAs as mediators and communicators between cancer cells and the tumor microenvironment. *Oncogene.* 2015;34(48):5857-5868. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.89>.
130. Koppers-Lalic D, Hackenberg M, Bijnsdorp IV, et al. Non-templated nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes. *Cell Rep.* 2014;8(6):1649-1658. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.08.027>.
131. Kwon SH. Extracellular vesicles in renal physiology and clinical applications for renal disease. *Korean J Intern Med.* 2019;34(3):470-479. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.108>.
132. Lai RC, Yeo RW, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;40:82-88. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.03.001>.
133. Lange C, Tögel F, Ilttrich H, et al. Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int.* 2005;68(4):1613-1617. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00573.x>.
134. Lee IH, Kai H, Carlson LA, et al. Negative membrane curvature catalyzes nucleation of endosomal sorting complex required for transport (ESCRT)-III assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(52):15892-15897. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518765113>.
135. Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R125-R134. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds317>.
136. Lin SY, Chang CH, Wu HC, et al. Proteome profiling of urinary exosomes identifies alpha 1-antitrypsin and H2B1K as diagnostic and prognostic biomarkers for urothelial carcinoma. *Sci Rep.* 2016;6:34446. <https://doi.org/10.1038/srep34446>.
137. Lindenbach BD. Virion assembly and release. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;369:199-218. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_8.
138. Lindoso RS, Collino F, Camussi G. Extracellular vesicles derived from renal cancer stem cells induce a pro-tumorigenic phenotype in mesenchymal stromal cells. *Oncotarget.* 2015;6(10):7959-7969. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3503>.
139. Linxweiler J, Junker K. Extracellular vesicles in urological malignancies: an update. *Nat Rev Urol.* 2020;17(1):11-27. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0261-8>.
140. Llorente A, Skotland T, Sylvänne T, et al. Molecular lipidomics of exosomes released by PC-3 prostate cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(7):1302-1309. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2013.04.011>.
141. Lombardo G, Dentelli P, Togliatto G, et al. Activated Stat5 trafficking via endothelial cell-derived extracellular vesicles controls IL-3 pro-angiogenic paracrine action. *Sci Rep.* 2016;6:25689. <https://doi.org/10.1038/srep25689>.
142. Lopatina T, Gai C, Deregius MC, et al. Cross talk between cancer and mesenchymal stem cells through extracellular vesicles carrying nucleic acids. *Front Oncol.* 2016;6:125. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00125>.
143. Lösche W, Scholz T, Temmler U, et al. Platelet-derived microvesicles transfer tissue factor to monocytes but not to

- neutrophils. *Platelets*. 2004;15(2):109-115. <https://doi.org/10.1080/09537100310001649885>.
144. Lu Q, Zhang J, Allison R, et al. Identification of extracellular delta-catenin accumulation for prostate cancer detection. *Prostate*. 2009;69(4):411-418. <https://doi.org/10.1002/pros.20902>.
 145. Luan X, Sansanaphongpricha K, Myers I, et al. Engineering exosomes as refined biological nanoplatforms for drug delivery. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(6):754-763. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.12>.
 146. Lv LL, Cao YH, Ni HF, et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(8): F1220-F1227. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00148.2013>.
 147. Lv LL, Cao YH, Pan MM, et al. CD2AP mRNA in urinary exosome as biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2014;428:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.10.003>.
 148. Lytvyn Y, Xiao F, Kennedy CR, et al. Assessment of urinary microparticles in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(3):581-584. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4190-2>.
 149. Maas SL, Breakefield XO, Weaver AM. Extracellular vesicles: unique intercellular delivery vehicles. *Trends Cell Biol*. 2017;27(3):172-188. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.11.003>.
 150. Machtinger R, Laurent LC, Baccarelli AA. Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):182-193. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv055>.
 151. Maji S, Matsuda A, Yan IK, et al. Extracellular vesicles in liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(3):G194-G200. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00216.2016>.
 152. Masyuk AI, Huang BQ, Ward CJ, et al. Biliary exosomes influence cholangiocyte regulatory mechanisms and proliferation through interaction with primary cilia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(4):G990-G999. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00093.2010>.
 153. Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics*. 2010;73(10):1907-1920. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.006>.
 154. McCullough J, Clippinger AK, Talledge N, et al. Structure and membrane remodeling activity of ESCRT-III helical polymers. *Science*. 2015;350(6267):1548-1551. <https://doi.org/10.1126/science.aad8305>.
 155. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. Novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):882-889. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>.
 156. Medeiros T, Myette RL, Almeida JR, et al. Extracellular vesicles: cell-derived biomarkers of glomerular and tubular injury. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(1):88-109. <https://doi.org/10.33594/000000207>.
 157. Mendolesi J. Extracellular vesicles, news about their role in immune cells: physiology, pathology and diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(3):318-327. <https://doi.org/10.1111/cei.13274>.
 158. Miranda KC, Bond DT, McKee M, et al. Nucleic acids within urinary exosomes/microvesicles are potential biomarkers for renal disease. *Kidney Int*. 2010;78(2):191-199. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.106>.
 159. Mitchell PJ, Welton J, Staffurth J, et al. Can urinary exosomes act as treatment response markers in prostate cancer? *J Transl Med*. 2009;7:4. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-4>.
 160. Mohan A, Singh RS, Kumari M, et al. Urinary exosomal microRNA-451-5p is a potential early biomarker of diabetic nephropathy in rats. *PLoS ONE*. 2016;11:e0154055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154055>.
 161. Montecalvo A, Larregina AT, Shufesky WJ, et al. Mechanism of transfer of functional microRNAs between mouse dendritic cells via exosomes. *Blood*. 2012;119(3):756-766. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-338004>.
 162. Moon PG, Lee JE, You S, et al. Proteomic analysis of urinary exosomes from patients of early IgA nephropathy and thin basement membrane nephropathy. *Proteomics*. 2011;11(12):2459-2475. <https://doi.org/10.1002/pmic.201000443>.
 163. Mostefai HA, Meziani F, Mastronardi ML, et al. Circulating microparticles from patients with septic shock exert protective role in vascular function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(11):1148-1155. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1835OC>.
 164. Motamedinia P, Scott AN, Bate KL, et al. Urine exosomes for non-invasive assessment of gene expression and mutations of prostate cancer. *PLoS ONE*. 2016;11:e0154507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154507>.
 165. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*. 2014;3:24641. <https://doi.org/10.3402/jev.v3.24641>.
 166. Muralidharan-Chari V, Clancy J, Plou C, et al. ARF6-regulated shedding of tumor cell-derived plasma membrane microvesicles. *Curr Biol*. 2009;19(22):1875-1885. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.09.059>.
 167. Musante L, Saraswat M, Duriez E, et al. Biochemical and physical characterisation of urinary nanovesicles following CHAPS treatment. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e37279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037279>.
 168. Nabhan JF, Hu R, Oh RS, et al. Formation and release of arrestin domain-containing protein 1-mediated microvesicles (ARMMs) at plasma membrane by recruitment of TSG101 protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(11):4146-4151. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200448109>.
 169. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension*. 2002;39:316-322. <https://doi.org/10.1161/hy0202.103821>.
 170. Nawaz M, Camussi G, Valadi H, et al. The emerging role of extracellular vesicles as biomarkers for urogenital cancers. *Nat Rev Urol*. 2014;11(12):688-701. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.301>.
 171. Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(10):1603-1607. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605058>.

172. Njock MS, Cheng HS, Dang LT, et al. Endothelial cells suppress monocyte activation through secretion of extracellular vesicles containing antiinflammatory microRNAs. *Blood*. 2015;125(20):3202-3212. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-611046>.
173. Noltet Hoen EN, Buschow SI, Anderton SM, et al. Activated T cells recruit exosomes secreted by dendritic cells via LFA-1. *Blood*. 2009;113(9):1977-1981. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174094>.
174. Nyalwidhe JO, Betesh L, Powers TW, et al. Increased bisecting N-acetylglucosamine and decreased branched chain glycans of N-linked glycoproteins in expressed prostatic secretions associated with prostate cancer progression. *Proteomics Clin Appl*. 2013;7(9-11):677-689. <https://doi.org/10.1002/prca.201200134>.
175. Okada H. A new look at tubulointerstitial communication with exosomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):330-332. <https://doi.org/10.1681/asn.2013010052>.
176. Oosthuyzen W, Scullion KM, Ivy JR, et al. Vasopressin regulates extracellular vesicle uptake by kidney collecting duct cells. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3345-3355. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050568>.
177. Oshikawa S, Sonoda H, Ikeda M. Aquaporins in urinary extracellular vesicles (exosomes). *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):957. <https://doi.org/10.3390/ijms17060957>.
178. Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol*. 2010;12(1):19-30. <https://doi.org/10.1038/ncb2000>.
179. Pang P, Abbott M, Chang SL, et al. Human vascular progenitor cells derived from renal arteries are endothelial-like and assist in the repair of injured renal capillary networks. *Kidney Int*. 2017;91(1):129-143. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.037>.
180. Panich T, Chanchaoenthana W, Somporn P, et al. Urinary exosomal activating transcriptional factor 3 as the early diagnostic biomarker for sepsis-induced acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0415-3>.
181. Park JE, Tan HS, Datta A, et al. Hypoxic tumor cell modulates its microenvironment to enhance angiogenic and metastatic potential by secretion of proteins and exosomes. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(6):1085-1099. <https://doi.org/10.1074/mcp.M900381-MCP200>.
182. Parolini I, Federici C, Raggi C, et al. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. *J Biol Chem*. 2009;284(49):34211-34222. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.041152>.
183. Peake PW, Pianta TJ, Succar L, et al. A comparison of the ability of levels of urinary biomarker proteins and exosomal mRNA to predict outcomes after renal transplantation. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e98644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098644>.
184. Peinado H, Aleckovic M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med*. 2012;18(6):883-891. <https://doi.org/10.1038/nm.2753>.
185. Perez A, Loizaga A, Arceo R, et al. A pilot study on the potential of RNA-associated to urinary vesicles as a suitable non-invasive source for diagnostic purposes in bladder cancer. *Cancers*. 2014;6(1):179-192. <https://doi.org/10.3390/cancers6010179>.
186. Perez-Hernandez J, Forner MJ, Pinto C, et al. Increased urinary exosomal micrornas in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0138618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138618>.
187. Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(36):13368-13373. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403453101>.
188. Pocsfalvi G, Raj DA, Fiume I, et al. Urinary extracellular vesicles as reservoirs of altered proteins during the pathogenesis of polycystic kidney disease. *Proteomics Clin Appl*. 2015;9(5-6):552-567. <https://doi.org/10.1002/prca.201400199>.
189. Pomato MA, Gai C, Bussolati B, Camussi G. Extracellular vesicles in renal pathophysiology. *Front Mol Biosci*. 2017;4:37. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00037>.
190. Prado N, Marazuela EG, Segura E, et al. Exosomes from bronchoalveolar fluid of tolerized mice prevent allergic reaction. *J Immunol*. 2008;181(2):1519-1525. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1519>.
191. Principe S, Jones EE, Kim Y, et al. In-depth proteomic analyses of exosomes isolated from expressed prostatic secretions in urine. *Proteomics*. 2013;13(10-11):1667-1671. <https://doi.org/10.1002/pmic.201200561>.
192. Prunotto M, Farina A, Lane L, et al. Proteomic analysis of podocyte exosome-enriched fraction from normal human urine. *J Proteomics*. 2013;82:193-229. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.01.012>.
193. Quek C, Hill AF. The role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;483(4):1178-1186. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.090>.
194. Raiborg C, Stenmark H. The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins. *Nature*. 2009;458(7237):445-452. <https://doi.org/10.1038/nature07961>.
195. Raimondo F, Morosi L, Corbetta S, et al. Differential protein profiling of renal cell carcinoma urinary exosomes. *Mol Biosyst*. 2013;9(6):1220-1233. <https://doi.org/10.1039/c3mb25582d>.
196. Ramachandra Rao SP, Matthias MA, Kokoy-Mondragon C, et al. Correction: Proteomic analysis of urine exosomes reveals renal tubule response to leptospiral colonization in experimentally infected rats. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003640. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003640>.
197. Ranghino A, Bruno S, Bussolati B, et al. The effects of glomerular and tubular renal progenitors and derived extracellular vesicles on recovery from acute kidney injury. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):24. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0478-5>.
198. Ranghino A, Cantaluppi V, Grange C, et al. Endothelial progenitor cell-derived microvesicles improve neovascularization in a murine model of hindlimb ischemia. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(1):75-85. <https://doi.org/10.1177/039463201202500110>.

199. Ranghino A, Dimuccio V, Papadimitriou E, Bussolati B. Extracellular vesicles in the urine: markers and mediators of tissue damage and regeneration. *Clin Kidney J*. 2015;8(1):23-30. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu136>.
200. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013;200(4):373-383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>.
201. Ratajczak MZ, Kucia M, Jadczyk T, et al. Pivotal role of paracrine effects in stem cell therapies in regenerative medicine: can we translate stem cell-secreted paracrine factors and microvesicles into better therapeutic strategies? *Leukemia*. 2012;26(6):1166-1173. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.389>.
202. Ricci Z, Ronco C. Pathogenesis of acute kidney injury during sepsis. *Curr Drug Targets*. 2009;10(12):1179-1183. <https://doi.org/10.2174/138945009789753192>.
203. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1127-1133. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910073411506>.
204. Roma-Rodrigues C, Fernandes AR, Baptista PV. Exosome in tumour microenvironment: overview of the cross-talk between normal and cancer cells. *Biomed Res Int*. 2014;2014:179486. <https://doi.org/10.1155/2014/179486>.
205. Royo F, Diwan I, Tackett MR, et al. Comparative miRNA analysis of urine extracellular vesicles isolated through five different methods. *Cancers (Basel)*. 2016;8(12):112. <https://doi.org/10.3390/cancers8120112>.
206. Royo F, Zuñiga-Garcia P, Torrano V, et al. Transcriptomic profiling of urine extracellular vesicles reveals alterations of CDH3 in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(6):6835-6846. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6899>.
207. Sabolic I, Valenti G, Verbabatz JM, et al. Localization of the CHIP28 water channel in rat kidney. *Am J Physiol*. 1992;263: C1225-C1233. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1992.263.6.C1225>.
208. Sabaratnam R, Geertsen L, Skjodt K, et al. In human nephrectomy specimens, the kidney level of tubular transport proteins does not correlate with their abundance in urinary extracellular vesicles. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317(3): F560-F571. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00242.2019>.
209. Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(9):2443-2456. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006010089>.
210. Salamone M, Carfi Pavia F, Ghersi G. Proteolytic enzymes clustered in specialized plasma-membrane domains drive endothelial cells' migration. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0154709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154709>.
211. Salih M, Zietse R, Hoorn EJ. Urinary extracellular vesicles and the kidney: biomarkers and beyond. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(11):F1251-F1259. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00128.2014>.
212. Sanchez CA, Andahur EI, Valenzuela R, et al. Exosomes from bulk and stem cells from human prostate cancer have a differential microRNA content that contributes cooperatively over local and pre-metastatic niche. *Oncotarget*. 2016;7(4):3993-4008. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6540>.
213. Sato S, Zhu XL, Sly WS. Carbonic anhydrase isozymes IV and II in urinary membranes from carbonic anhydrase II-deficient patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(16):6073-6076. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6073>.
214. Shtam TA, Kovalev RA, Varfolomeeva EY, et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro. *Cell Commun Signal*. 2013;11:88. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-88>.
215. Sidhu SS, Mengistab AT, Tauscher AN, et al. The microvesicle as a vehicle for EMMPRIN in tumor-stromal interactions. *Oncogene*. 2004;23(4):956-963. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207070>.
216. Singaravelu K, Padanilam BJ. *In vitro* differentiation of MSC into cells with a renal tubular epithelial-like phenotype. *Ren Fail*. 2009;31(6):492-502. <https://doi.org/10.1080/08860220902928981>.
217. Skog J, Wurdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol*. 2008;10(12):1470-1476. <https://doi.org/10.1038/ncb1800>.
218. Smalley DM, Sheman NE, Nelson K, Theodorescu D. Isolation and identification of potential urinary microparticle biomarkers of bladder cancer. *J Proteome Res*. 2008;7(5):2088-2096. <https://doi.org/10.1021/pr700775x>.
219. Souza AC, Yuen PS, Star RA. Microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI. *Kidney Int*. 2015;87(6):1100-1108. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.26>.
220. Stahl AL, Arvidsson I, Johansson KE, et al. A novel mechanism of bacterial toxin transfer within host blood cell-derived microvesicles. *PLoS Pathog*. 2015;11(2):e1004619. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004619>.
221. Street JM, Birkhoff W, Menzies RI, et al. Exosomal transmission of functional aquaporin 2 in kidney cortical collecting duct cells. *J Physiol*. 2011;589(24):6119-6127. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.220277>.
222. Svenningsen P, Sabaratnam R, Jensen BL. Urinary extracellular vesicles: origin, role as intercellular messengers and biomarkers; efficient sorting and potential treatment options. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;228(1):e13346. <https://doi.org/10.1111/apha.13345>.
223. Tangtanatakul P, Klinchanhom S, Sodsai P, et al. Down-regulation of let-7a and miR-21 in urine exosomes from lupus nephritis patients during disease flare. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019;37(4):189-197. <https://doi.org/10.12932/AP-130318-0280>.
224. Tarabozetti G, D'Ascenzo S, Borsotti P, et al. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells. *Am J Pathol*. 2002;160(2):673-680. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64887-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64887-0).
225. Tian J, Casella G, Zhang Y, et al. Potential roles of extracellular vesicles in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of autoimmune diseases. *Int J Biol Sci*.

- 2020;16(4):620-632. <https://doi.org/10.7150/ijbs.39629>.
226. Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, et al. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*. 2008;319(5867):1244-1247. <https://doi.org/10.1126/science.1153124>.
227. Trams EG, Lauter CJ, Salem NJ, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta*. 1981;645(1):63-70. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(81\)90512-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(81)90512-5).
228. Trnka P, Ivanova L, Hiatt MJ, Matsell DG. Urinary biomarkers in obstructive nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1567-1575. <https://doi.org/10.2215/CJN.09640911>.
229. Turco AE, Lam W, Rule AD, et al. Specific renal parenchymal-derived urinary extracellular vesicles identify age-associated structural changes in living donor kidneys. *J Extracell Vesicles*. 2016;5:29642. <https://doi.org/10.3402/jev.v5.29642>.
230. 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(7):C621-C633. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00228.2013>.
231. Ulivieri C, Baldari CT. Regulation of T cell activation and differentiation by extracellular vesicles and their pathogenic role in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. *Molecules*. 2017;22(2):E225. <https://doi.org/10.3390/molecules22020225>.
232. Valenti R, Huber V, Filipazzi P, et al. Human tumor-released microvesicles promote the differentiation of myeloid cells with transforming growth factor-beta-mediated suppressive activity on T lymphocytes. *Cancer Res*. 2006;66(18):9290-9298. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1819>.
233. Van Balkom BW, de Jong OG, Smits 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(19):3997-4006, S1-S15. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-478925>.
234. Van Balkom BW, Pisitkun T, Verhaar MC, Knepper MA. Exosomes and the kidney: prospects for diagnosis and therapy of renal diseases. *Kidney Int*. 2011;80(11):113845. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.292>.
235. Villarroja-Beltri C, Baixauli F, Gutiérrez-Vázquez C, et al. Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol*. 2014;28:3-13. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.009>.
236. Viñas JL, Burger D, Zimpelmann J, et al. Transfer of microRNA-486-5p from human endothelial colony forming cell-derived exosomes reduces ischemic kidney injury. *Kidney Int*. 2016;90(6):1238-1250. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.015>.
237. Wang B, Yao K, Huuskas BM, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous microRNA-let7c via exosomes to attenuate renal fibrosis. *Mol Ther*. 2016;24(7):1290-1301. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.90>.
238. Wang L, Skotland T, Berge V, et al. Exosomal proteins as prostate cancer biomarkers in urine: from mass spectrometry discovery to immunoassay-based validation. *Eur J Pharm Sci*. 2017;98:80-85. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.09.023>.
239. Wang Y, Lu X, He J, Zhao W. Influence of erythropoietin on microvesicles derived from mesenchymal stem cells protecting renal function of chronic kidney disease. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):100. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0095-0>.
240. Webber J, Steadman R, Mason MD, et al. Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation. *Cancer Res*. 2010;70(23):9621-9630. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1722>.
241. Welton JL, Brennan P, Gurney M, et al. Proteomics analysis of vesicles isolated from plasma and urine of prostate cancer patients using a multiplex, aptamer-based protein array. *J Extracell Vesicles*. 2016;5:31209. <https://doi.org/10.3402/jev.v5.31209>.
242. Wendler F, Favicchio R, Simon T, et al. Extracellular vesicles swarm the cancer microenvironment: from tumor-stroma communication to drug intervention. *Oncogene*. 2017;36(7):877-884. <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.253>.
243. Wieckowski EU, Visus C, Szajnik M, et al. Tumor-derived microvesicles promote regulatory T cell expansion and induce apoptosis in tumor-reactive activated CD8⁺ T lymphocytes. *J Immunol*. 2009;183(6):3720-3730. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900970>.
244. Wright PA, Packer RK, Garcia-Perez A, Knepper MA. Time course of renal glutamate dehydrogenase induction during NH₄Cl loading in rats. *Am J Physiol*. 1992;262(6):F999-F1006. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1992.262.6.F999>.
245. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:27066. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>.
246. Yang C, Xiong W, Qiu Q, et al. Role of receptor-mediated endocytosis in the antiangiogenic effects of human T lymphoblastic cell-derived microparticles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(8):R941-R949. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00527.2011>.
247. Yang L, Wu XH, Wang D, et al. Bladder cancer cell-derived exosomes inhibit tumour cell apoptosis and induce cell proliferation in vitro. *Mol Med Rep*. 2013;8(4):1272-1278. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1634>.
248. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin 1, polycystin 2, polaris, and co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(10):2508-2516. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000029587.47950.25>.
249. Yu X, Harris SL, Levine AJ. The regulation of exosome secretion: a novel function of the p53 protein. *Cancer Res*. 2006;66(9):4795-4801. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4579>.
250. Yuan A, Farber EL, Rapoport AL, et al. Transfer of microRNAs by embryonic stem cell microvesicles. *PLoS ONE*. 2009;4(3): e4722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004722>.
251. Zafrani L, Gerotziafas G, Byrnes C, et al. Calpastatin controls polymicrobial sepsis by limiting procoagulant microparticle release. *Am J. Resp Crit Care Med*.

- 2012;185(7):744-755. <https://doi.org/10.1164/rccm.201109-1686OC>.
252. Zhang W, Zou X, Zhang H, et al. Extracellular vesicles in diagnosis and kidney diseases. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(5):F844-F851. <https://doi.org/10.1152/ajprenal00429.2016>.
253. Zhao Y, Chen K, Li H, Wu H. Effect of pH on the isolation of urinary exosome. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(1):165-169. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1408-7>.
254. Zhou H, Kajiyama H, Tsuji T, et al. Urinary exosomal Wilms' tumor-1 as a potential biomarker for podocyte injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(4): F553-F559. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00056.2013>.
255. Zhou H, Pisitkun T, Aponte A, et al. Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. *Kidney Int*. 2006b;70(10): 1847-1857. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001874>.
256. Zhou H, Yuen PS, Pisitkun T, et al. Collection, storage, preservation, and normalization of human urinary exosomes for biomarker discovery. *Kidney Int*. 2016a;69(8): 1471-1476. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000273>.
257. Zomer A, van Rheejen J. Implications of extra-cellular vesicle transfer on cellular heterogeneity in cancer: what are the potential clinical ramifications? *Cancer Res*. 2016;76(2):2071-2075. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2804>.

♦ Информация об авторах

Владимир Иванович Ващенко — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник Центра крови и тканей. ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — заведующий кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Vladimir I. Vashchenko — Dr. Biol. Sci., Senior Researcher, Centre of Blood and Tissues. Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru.

Petr D. Shabanov — Head, Department of Pharmacology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.