

УДК 576.54:616.24-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-107-117

## РОЛЬ ЭКЗОСОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.С.Целуйко, В.О.Деревянная

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре литературы представлены современные данные об экзосомах – микроскопических внеклеточных везикулах диаметром 30-180 нанометров, выделяемых в межклеточное пространство клетками органов дыхания. Клетки респираторной системы организма секретируют экзосомы в межклеточное пространство в нормальном состоянии, а также при развитии заболевания. Содержание экзосом зависит от типа клеток и включает в себя мРНК, микроРНК, ДНК и сигнальные белки. Некоторые экзосомальные белки, такие как CD63, CD81, CD9, CD24 и белок теплового шока (Hsp70) являются универсальными и они обычно используются в качестве экзосомальных маркеров. При заболевании органов дыхания, в частности, у больных хронической обструктивной болезнью легких, в экзосомах значительно повышен уровень IL-1 $\beta$  и микроРНК (miR-15b, miR-223, miR-1274a, miR-424, miR-210). Самая распространенная микроРНК, выделенная из ткани лёгких – miR-21, повышение экспрессии которой связано с проявлением симптоматики астмы, идиопатического легочного фиброза и рака легкого. Анализ экзосом позволяет различать легочную и внелегочную формы туберкулеза на основе экзосомальных маркеров, таких как MPT64. Циркулирующие экзосомы стабильны в биологических жидкостях, поэтому анализ экзосомальных микроРНК может характеризовать состояние респираторной системы человека. Данный обзор открывает возможность использовать новые диагностические и терапевтические мишени для различных заболеваний дыхательной системы.

*Ключевые слова:* экзосомы, маркер, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, диагностика, мРНК, микроРНК.

## ROLE OF EXOSOMES IN PATHOGENESIS OF PULMONARY DISEASES (REVIEW)

S.S.Tseluyko, V.O.Derevyannaya

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

**SUMMARY.** The article presents modern data on exosomes – microscopic extracellular vesicles with a diameter of 30-180 nanometers, released into the intercellular space by cells of the respiratory organs. The cells of the body's respiratory system secrete exosomes into the intercellular space in a normal state, as well as during the development of the disease. The concentration of exosomes depends on the type of cell and includes mRNA, miRNAs, DNA and signaling proteins. Some exosomal proteins, such as CD63, CD81, CD9, CD24 and heat shock protein (Hsp70) are universal and they are usually used as exosomal markers. In respiratory diseases, in particular in patients with chronic obstructive pulmonary disease, IL-1 $\beta$  and miRNAs such as miR-15b, miR-223, miR-1274a, miR-424, miR-210 are significantly increased; miR-21 is the most common miRNA isolated from lung tissue, increased expression of this RNA is associated with symptoms of asthma, idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. Exosome analysis makes it possible to distinguish between pulmonary and extrapulmonary forms of tuberculosis based on exosomal markers such as MPT64. Circulating exosomes are stable in biological fluids; therefore, analysis of exosomal microRNAs may indicate the state of the human respiratory system. This review opens up the possibility of using new diagnostic and therapeutic targets for various diseases of the respiratory system.

*Key words:* exosomes, marker, chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, diagnosis, mRNA, microRNA.

### Контактная информация

Сергей Семенович Целуйко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.agma@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Sergey S. Tseluyko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.agma@yandex.ru

### Для цитирования:

Целуйко С.С., Деревянная В.О. Роль экзосом в патогенезе легочных заболеваний (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.107–117. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-107-117

### For citation:

Tseluyko S.S., Derevyannaya V.O. Role of exosomes in pathogenesis of pulmonary diseases (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):107–117 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-107-117

Изучение экзосом с каждым днём становится все актуальнее, так как ведутся исследования, доказывающие роль экзосом и экзосомального содержимого, как новых маркеров в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Экзосомы образуются в результате постоянного ремоделирования и фиброза дыхательных путей, деструкции альвеол (рис. 1 А), что приводит к дыхательной недостаточности и нередко к раку лёгкого [1–3]. Содержание экзосом зависит от типа клеток и включает в себя мРНК, микроРНК, ДНК и белки, такие как аннексины, тетраспанины, молекулы главного комплекса гистосовместимости, белки цитоскелета, ферменты и сигнальные белки [4]. Рост уровня

загрязнения атмосферы и повышение количества курящего населения обуславливает увеличение числа респираторных заболеваний [1]. Хронические заболевания легких могут не вызывать симптомы у больных на протяжении десятилетий, что определяет их позднюю диагностику [5]. Разработка методов ранней диагностики патологии органов дыхания с использованием биомаркеров может изменить эту ситуацию [6–8]. Идеальный биомаркер должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью [3, 9]. Анализ содержимого экзосом подходит под данные параметры и может быть внедрен в клиническую практику (рис. 1 Б) [10].

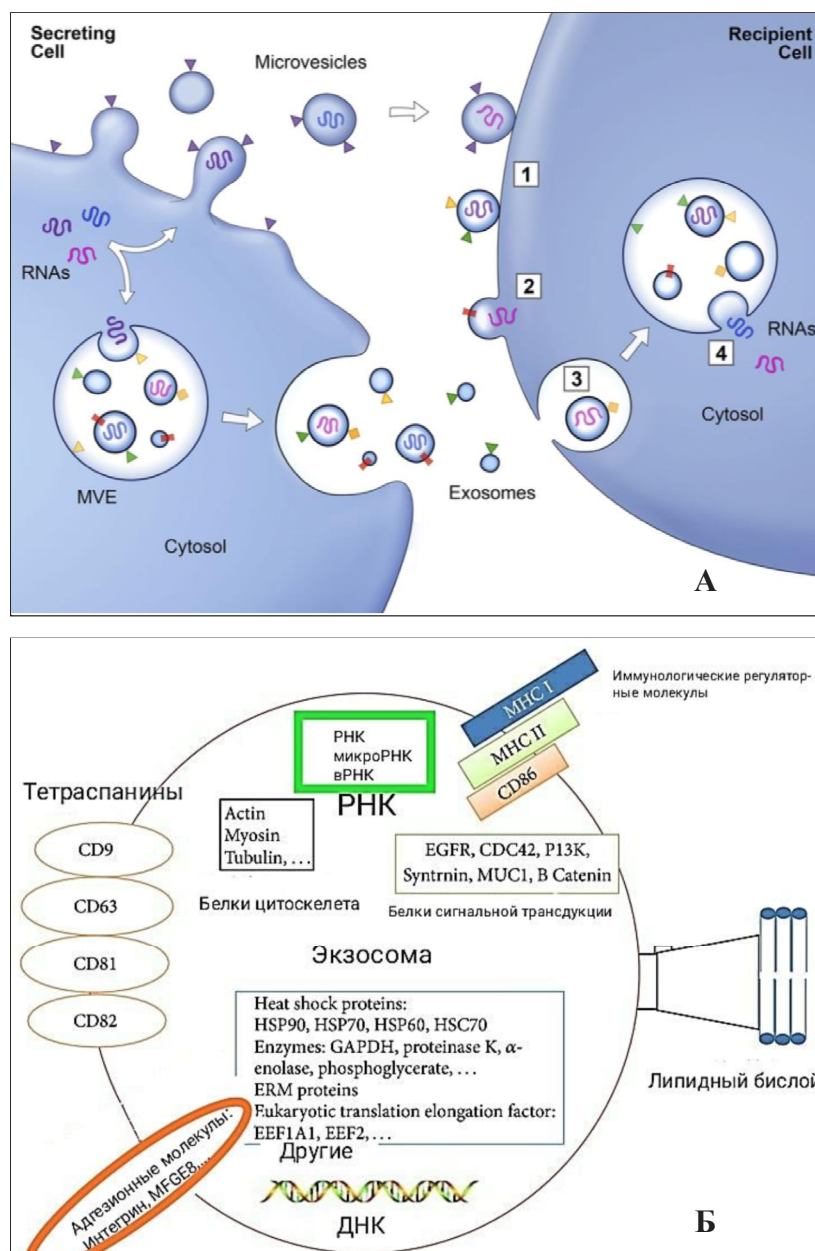


Рис. 1. Структура и содержание экзосом. Экзосомы содержат фосфолипидную двухслойную мембрану из плазматической мембраны (А). Экзосомное содержимое (Б), основанное на типе происхождения клеток, включает мРНК, микроРНК и ДНК, белки, такие как аннексины, тетраспанины, молекулы МНС, цитоскелетные белки, ферменты и белки сигнальной трансдукции [11].

Экзосомы – микроскопические внеклеточные везикулы диаметром 30-180 нанометров (рис. 2), выделяемые в межклеточное пространство клетками различных тканей и органов [5–7, 12]. Внутреннее пространство экзосом имеет цитоплазматическое происхождение [13] и содержит белки, участки ДНК, РНК (в том числе и микро), липиды [2, 7]. Мембрана экзосом образуется в результате впячивания внутрь эндосомальной мембраны [7, 14].

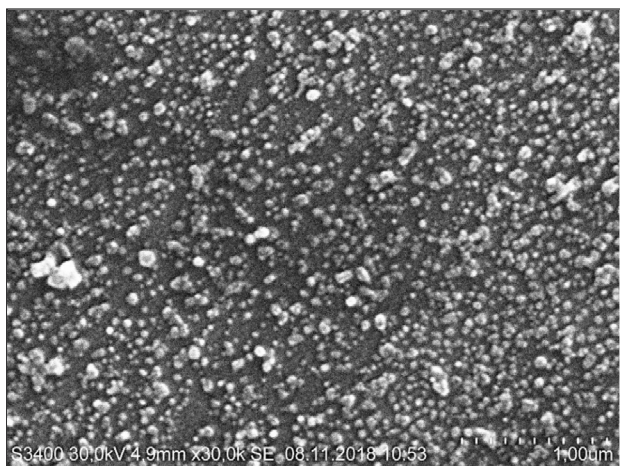


Рис. 2. Препараты экзосом, выделенные из плазмы крови здоровых доноров. Растровая электронная микроскопия. Оригинал авторов. Увеличение: 30000.

Экзосомы имеют сложный состав, различающийся в зависимости от их происхождения: 4563 белков, 194 липидов, 1639 мРНК и 764 микроРНК [13]. Некоторые экзосомальные белки, такие, как CD63, CD81, CD9 и белок теплового шока (Hsp70) являются универсальными, и они обычно используются в качестве экзосомальных маркеров [15]. Циркулирующие экзосомы стабильны в биологических жидкостях [16], поэтому анализ экзосомальных микроРНК может говорить о состоянии клетки-донора и открывает возможность использовать новые диагностические и терапевтические мишени для различных заболеваний дыхательной системы [17]. Также экзосомы способны проходить через гематоэнцефалический барьер и перемещаться в отдаленные ткани, где они сливаются с клеточными мембранами клеток-мишеней, передавая им свое содержимое. Механизмы, вовлеченные в секрецию экзосомы и взаимодействие с клетками-мишенями, пока неясны [13]. Из-за способности обеспечивать межклеточное взаимодействие и передавать информацию клеткам-мишеням экзосомы все чаще рассматриваются как биомаркеры болезней, требующие минимальной инвазивности в процессе забора материала для получения информации от труднодоступных клеток и органов [10, 11].

### ХОБЛ

ХОБЛ – хроническое воспалительное заболевание, образующееся в результате постоянного ремоделирования и фиброза дыхательных путей и деструкции аль-

веол, приводящее к дыхательной недостаточности [18]. Сигаретный дым и другие раздражители стимулируют эпителиальные клетки и макрофаги к выделению цитокинов и факторов роста, которые приводят к хроническому воспалению [19]. Экзосомы также играют ключевую роль в регуляции воспаления [20].

Около 1,5% всех случаев ХОБЛ обусловлено дефицитом альфа-1-антитрипсина (ААТ1) [21] – гликопротеина, сывороточного ингибитора трипсина, защищающего легкие от повреждения и воспаления [22]. В эндотелиальных клетках легкого транспорт ААТ1 в альвеолярный эпителий опосредуется экзосомами [23], которые могут быть вовлечены в защиту от воздействия табачного дыма [23]. Также, благодаря паракринным механизмам, опосредуемым экзосомами, эпителием дыхательных путей, может быть выполнен эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), участвующий в ремоделировании и фиброзе мелких дыхательных путей при ХОБЛ [24]. В свою очередь, ЭМП связан с формированием стромальной предрактовой ниши [24].

В экзосомах больных ХОБЛ значительно повышен уровень IL-1 $\beta$ , являющегося медиатором воспаления [25, 26], и белков семейства CYR61/CTGF/NOV1(CCN1), выделяющихся эпителием легкого в ответ на сигаретный дым [27]. CCN1 – белок семейства CCN, имеющий множество сигнальных функций, приводящих к повышению выживаемости и ускорению роста, и стимулирующий продукцию медиаторов воспаления, в том числе и IL-8, способный активировать иммунные клетки в паренхиме легких [28, 29]. Кроме того, экзосомы у большинства пациентов с заболеваниями дыхательной системы содержат микроРНК, такие как miR-15b, miR-223, miR-1274a, miR-424, miR-210 [29, 30]. Экспрессия miR-210, например, может увеличиваться в микровезикулах курильщиков, полученных из легочной ткани [31]. Эти везикулы ингибируют аутофагию путем блокировки ATG7 и усиления дифференцировки фибробластов в миофибробласты [30].

О прогрессии заболевания может говорить содержание в экзосомах бронхоальвеолярного лаважа мышечно-специфических микроРНК [32]. Также снижение содержания микроРНК let-7 в экзосомах больных ХОБЛ коррелирует со снижением уровня супрессии опухолевого роста, что обуславливает повышенный риск развития рака легких [33] (табл.1).

### Рак лёгких

Экзосомы, полученные от пациентов с раком легких, как из бронхоальвеолярного лаважа, так и из периферической крови, показывали содержание маркерных РНК [35]. При изучении экзосом больных аденокарциномой легкого получили 12 микроРНК (miR-17-3p, miR-21, miR-106a, miR-146, miR-155, miR-191, miR-192, miR-203, miR-205, miR-210, miR-212, miR-214), наличием которых экзосомы больных людей

отличались от экзосом здоровых доноров [36].

В исследованиях [36] изучены профили микроРНК при немелкоклеточном раке легкого и установлена корреляция между снижением экспрессии miR-21, miR-143, miR-181 и прогнозом для пациента, так как данные РНК вовлечены в инициацию и прогрессию данного заболевания (табл. 2).

Известно, что miR-21-самая распространенная микроРНК, выделенная из ткани лёгких, повышение ее экспрессии связано с проявлением симптоматики астмы, идиопатического легочного фиброза и немелкоклеточного рака легкого. Это антиапоптотическая микроРНК, регулируемая путем EGFR, уровень экспрессии miR-21 коррелирует с уровнем фосфорилирования EGFR [37]. Кроме того, она отвечает за клеточный рост и инвазию путем активации PTEN, которая, в свою очередь, усиливает активность RAS/MEK/ERK и снижает экспрессию проапоптотических белков, таких как Araf1, FasL, RhoB, Pcd4. Также

miR-21 участвует в up-регуляции посредством KRAS при немелкоклеточном раке легкого, и активации MAPK/AP-1 [37, 38].

J.Silva et al. [12] показали различие уровня экзосомальных РНК let-7f и/или miR-30e-3p между группами пациентов с немелкоклеточным раком легкого с резектабельной и нерезектабельной опухолью, уровни экспрессии let-7f, miR-20b и miR-30e-3p у больных были ниже, чем у здоровых доноров (табл. 2).

Семейство let-7 негативно регулируется онкогеном RAS [40], регулирует протоонкогены (KRAS, CDC25a, CDK6, c-MYC, cyclin D, and BCL-2), следовательно, является опухолевым супрессором, контролирует пролиферацию и G1-S переход. Так же ключевую роль играет miR-126 – потенциальный опухолевый супрессор, поскольку обладает антиангиогенными свойствами. Еще miR-126 ингибирует пролиферацию клеток при немелкоклеточном раке легкого (HMPЛ).

Таблица 1

**Ключевые экзосомальные микроРНК при ХОБЛ [34]**

Повышение экспрессии	miR-223, miR-146a, miR-15b (down SMAD7, SMURF2), miR-1274a, miR-145 (SMAD3), miR-29c, miR-126, miR-210 (снижение экспрессии ATG7), miR-155 (воспаление), miR-183, miR-200b, miR-200c; ассоциированные с NFkB: miR-499, miR-133, miR-206; miR-132, miR-212
Снижение экспрессии	miR-181, miR-126, miR-218p – у курильщиков; miR-1, miR-133, miR-206

Таблица 2

**mi-RNA-маркеры рака легкого [39]**

Маркеры для дифференциальной диагностики рака легкого	Прогностические маркеры рака легкого
miR-21, miR-361-3p, miR-625 злокачественная – HMPЛ	miR-23b-3p, miR-10b-5p, miR-21-5p, miR-126 – плохой прогноз рака легкого
miR-99a, miR-451a, miR-143, miR-145, miR-124, miR-214, miR-21, miR-31 доброкачественная форма рака – HMPЛ	miR-1246, miR-21, miR-425, miR-182, miR-541, let7, miR-128 – прогрессирование рака легкого
miR-34-5p, miR-34a, miR-25, miR-191, let-7a, miR-181b-5p, miR-361-5p, miR-10b-5p, miR-320b аденокарцинома и плоскоклеточный рак	miR-21, miR-4257 – плохая выживаемость без прогрессирования
miR-205, miR-320, miR-10b-5p, miR-15b-5p, miR-10b, miR-320b – плоскоклеточный рак	miR-21, miR-155 – возврат опухоли
miR-378a, miR-379, miR-139-5p, miR-200b, miR-181-5p, miR-30a-3p, miR-361-5p – аденокарцинома	miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429, miR-125a-3p, miR-21, miR-106b, miR-93 – метастазирование
miR-17-3p, miR-21, miR-106a, miR-146, miR-155, miR-199, miR-192, miR-203, miR-205, miR-210, miR-212, miR-214, let7b-5p, miR-23a-3p, miR-486-5p HMPЛ у здоровых доноров	miR-10b - метастазы в лимфатические узлы; miR-3168, miR-141, miR-155, miR-1254, miR-574, miR-5p, miR-197, miR-182 – ранняя стадия HMPЛ; miR-411-5p – поздняя стадия HMPЛ
miR-151a-5p, miR-30a-3p, miR-200b-5p, miR-629, miR-100, miR-154-3p, miR-378a, miR-139-5p, miR-379 рак легкого и гранулемы легкого	miR-486, miR-30d, miR-1, miR-499 – длительная выживаемость

## Туберкулез

Каждый год в мире, по данным ВОЗ, регистрируется около 10,4 млн случаев туберкулеза, и около 1,7 млн человек (в том числе 0,4 млн пациентов с ВИЧ) умирают от этой болезни. *Mycobacterium tuberculosis* способна оставаться бездействующей в организме человека в течение многих лет, обуславливая состояние скрытого туберкулеза, из-за чего борьба с заболеванием была длительное время затруднена [41]. Анализ протеома экзосом, полученных из макрофагов инфицированных людей, показал наличие 41 маркерного белка, свойственных живым или мертвым микобактериям *in vitro* [41], в т.ч. антиген SAT-6 (Rv3875), Ag85-комплекс (Rv3804c, Rv1886c и Rv0129c), MPT64 (1980c) и MPT63 (1926c) [11, 17]. Последующие исследования продемонстрировали, что в экзосомах, выделенных из сыворотки пациентов с туберкулезом, находятся двадцать белков микобактерий, включая антигены 85b, BfrB, GlcB и Mpt64 [17]. Некоторые из видов *M. tuberculosis*, обнаруженных в экзосомах, были идентичны в культуре клеток на моделях животных и образцах клинического материала, полученного от человека [42, 43].

Кроме того, анализ экзосом позволяет различать легочную и внелегочную формы туберкулеза на основе экзосомальных маркеров, таких как MPT64 [44], и распознавать активную и скрытую формы заболеваний [44].

В результате исследований в экзосомах, полученных из макрофагов, обработанных фильтратом белков культуры *M. Tuberculosis*, было обнаружено 29 белков, способных стимулировать макрофаги, дендритные клетки и нативные Т-клетки *in vivo*. Это указывает на то, что экзосомы с антигенным содержанием *M. tuberculosis* могут использоваться для разработки вакцин против туберкулеза [43, 45].

*M. Tuberculosis* может индуцировать частичную резистентность к стимуляции интерфероном-гамма в инфицированных макрофагах с помощью липопротеина 19-кДа и комплекса миколит-арабиногалактанпептидогликана, связывающегося с Toll-подобным рецептором (TLR)2 на макрофагах [46]. Этот эффект имитируется экзосомами, выделенными из макрофагов, инфицированных *M. Tuberculosis* [47].

## Саркоидоз

Легочный саркоидоз – системное воспалительное заболевание неясной этиологии, характеризующееся формированием неказеозных гранулем в легких.

Роль экзосом состоит в активации В- и Т-лимфоцитов, что было доказано увеличением инфильтрации легких данными клетками при повышении продукции легкими экзосом. Помимо этого, экзосомы стимулируют цитокиновый ответ, сходный с воспалительным ответом саркоидоза [48].

Обнаружена связь между гиперэкспрессией белка нейрегулина-1, содержащегося в экзосомах и повыше-

нием клеточной выживаемости и пролиферации [48].

Экзосомы бронхоальвеолярного лаважа больных легочным саркоидозом содержат Th1-подобные цитокины [47], такие как IFN $\gamma$ , а также IL-13, что приводит к воспалению при саркоидозе [48].

## Бронхиальная астма

Астма – хроническое гетерогенное заболевание, основой которого является воспалительный процесс и бронхиальная гиперреактивность дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты [49].

Экзосомы играют большую роль в стимулировании воспаления, так как в экзосомах больных астмой, полученных из бронхоальвеолярного лаважа, было обнаружено повышенное содержание CD81, CD36 и HLA-DR [49]. CD36, в свою очередь, является мембранным гликопротеином, активируемым токоферолами  $\alpha$  и  $\gamma$ , моделирующим воспаление путем активации TLR4 (toll-like receptor 4) и TLR6 [40]. Кроме того, в экзосомах больных астмой были обнаружены лейкотриены и IL-8, что стимулировало воспаление в тканях-мишенях [51].

## Идиопатический легочный фиброз

Идиопатический легочный фиброз имеет медиану выживаемости 2-3 года [52]. В экзосомах пациентов наблюдается снижение антифибротических микроРНК, таких как miR-141 и повышение уровня фиброгенных микроРНК, таких как miR-7 [53]. Существует корреляция между развитием болезни и нарушением равновесия данных микроРНК [53].

## Муковисцидоз

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания [40]. Экзосомы больных, в отличие от экзосом здоровых доноров, содержат пролил-эндопептидазу – фермент, необходимый для производства из коллагена пептида Pro-Gly-Pro (PGP), хемоаттрактанта нейтрофилов, играющего роль в ремоделировании дыхательных путей и воспалении [54], влияние может быть усилено липополисахаридами бактерий, действующих через TLR4. Образцы мокроты у пациентов с муковисцидозом, имеющих стойкую бактериальную инфекцию, демонстрируют присутствие экзосом с повышенным уровнем пролил-эндопептидазы, по сравнению со здоровыми донорами, что способно приводить к сильному воспалению [52].

## Заключение

Таким образом, анализ научной литературы свидетельствует о вполне доказанной роли экзосом в качестве новых маркеров в патогенезе заболеваний органов дыхания. Анализ содержимого тканевых и плазменных

экзосом, несомненно, может быть использован при диагностике и определении тактики лечения пациентов с бронхолегочной патологией, в частности, ХОБЛ, рака легкого и других болезней дыхательной системы. Доказанную эффективность применения экзосом для диагностики и определения стадии или факта прогрессии заболевания, определения схемы и результативности лечения еще покажут дальнейшие исследования. В будущем ожидается, что экзосомы станут признанным участником жидких биопсий в клинической практике

благодаря их диагностическим и прогностическим свойствам.

#### **Конфликт интересов**

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

#### **Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest.*

**Исследование проводилось без участия спонсоров**  
*This study was not sponsored.*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Burney P., Jithoo A., Kato B. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty a BOLD analysis // *Thorax*. 2014. Vol.69, №5, P.465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460
2. Choi D.S., Kim D.K., Kim Y.K., Gho Y.S. Proteomics, transcriptomics, and lipidomics of exosomes and ectosomes // *Proteomics*. 2013. Vol.13, №10-11. P.1554–1571. doi: 10.1002/pmic.201200329
3. McVey M.J., Spring C.M., Semple J.W., Maishan M., Kuebler W.M. Microparticles as biomarkers of lung disease: enumeration in biological fluids using lipid bilayer microspheres // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. Vol.310, №9. P.802–814. doi: 10.1152/ajplung.00369.2015
4. Ryu A., Kim D.H., Kim E., Lee M.Y. The Potential Roles of Extracellular Vesicles in Cigarette Smoke-Associated Diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. P.1–8. doi: 10.1155/2018/4692081
5. Pant S., Hilton H., Burczynski M. E. The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol.83, №11. P.1484–1494. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.037
6. Emerging Concepts of Tumor Exosome – Mediated Cell-Cell Communication / H.-G.Zhang, ed. // New York: Springer, 2013. doi: 10.1007/978-1-4614-3697-3
7. Деревянная В.О., Целуйко С.С. Выделение и идентификация микровезикул и экзосом, выделенных из эмбриональных клеток крысы // *Биологический журнал: эл. научный журнал*. 2019. №3(3). doi: 10.32743/2658-6460.2019.3.3.90
8. Ayers L., Kohler M., Harrison P., Sargent I., Dragovic R., Schaap M., Nieuwland R., Brooks S.A., Ferry B. Measurement of circulating cell derived microparticles by flow cytometry: sources of variability within the assay // *Thromb. Res.* 2011. Vol.127, №4. P.370–377. doi: 10.1016/j.thromres.2010.12.014
9. Cross L.J., Matthay M.A. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury // *Crit. Care Clin.* 2011. Vol.27. P. 355–377. doi: 10.1016/j.ccc.2010.12.005
10. Cheng L., Sharples R.A., Scicluna B.J., Hill A.F. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood // *J. Extracell. Vesicles*. 2014. Vol.3. doi: 10.3402/jev.v3.23743
11. Alipoor S., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaeidi M., Adcock I.M. Exosomes and Exosomal miRNA in Respiratory Diseases // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol.2016. Article ID 5628404. doi: 10.1155/2016/5628404
12. Silva J., García V., Zaballos A., Provencio M., Lombardía L., Almonacid L., García J.M., Domínguez G., Peña C., Diaz R., Herrera M., Varela A., Bonilla F. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol.37, №3. P.617–623. doi: 10.1183/09031936.00029610
13. Février B., Raposo G. Exosomes. Endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004. Vol.16, №4. P.415–421. doi: 10.1016/j.ceb.2004.06.003
14. Гусаченко О. Н., Зенкова М. А., Власов В.В. Нуклеиновые кислоты экзосом: маркеры заболеваний и молекулы межклеточной коммуникации // *Биохимия*. 2013. Т.78, №1. С.5–13.
15. Tickner J.A., Urquhart A.J., Stephenson S.-A., Richard D.J., O’Byrne K.J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer // *Front. Oncol.* 2014. Vol.4. P.127. doi: 10.3389/fonc.2014.00127
16. Bhatnagar S., Schorey J.S. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol.282, №35. P.25779–25789. doi: 10.1074/jbc.M702277200
17. Anand P.K., Anand E., Bleck C.K.E., Anes E., Griffiths G. Exosomal hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria // *PLoS One*. 2010. Vol.5, №4. e10136. doi: 10.1371/journal.pone.0010136
18. Moon H.G., Zheng Y., An C.H., Kim Y.K., Jin Y. CCN1 secretion induced by cigarette smoking extracts augments IL-8 release from bronchial epithelial cells // *PLoS One*. 2013. Vol.8, №7. e68199. doi: 10.1371/journal.pone.0068199
19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol.22, №4. P.672–688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703

20. Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol.9. P.303–314. doi: 10.2147/COPD.S38931
21. Beatriz S.P., Acquierb M.F., Joveb O.L., Giugnob E., Paceb S., Livellaraa B., Legala S., Oyhamburua J., Saeza M.S. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study // *Arch. Bronconeumol.* 2015. Vol.51, №11. P. 539–543. doi: 10.1016/j.arbr.2015.09.013
22. Lockett A., Brown M.B., Santos-Falcon N., Rush N., Oueini H., Oberle A., Bolanis E., Fragoso M., Petrusca D., Serban K., Schweitzer K., Presson R., Campos M., Petrache I. Active trafficking of alpha 1 antitrypsin across the lung endothelium // *PLoS One.* 2014. Vol.9, №4. e93979. doi: 10.1371/journal.pone.0093979
23. Sohal S.S., Walters E.H. Role of epithelial mesenchymal transition (EMT) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Res.* 2013. Vol.14, article 120. doi: 10.1186/1465-9921-14-120
24. Barnes P.J., Adcock I.M. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a lethal association // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.184, №8. P.866–867. doi: 10.1164/rccm.201108-1436ED
25. Chung K.F., Adcock I.M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.31, №6. P.1334–1356. doi: 10.1183/09031936.00018908
26. Moon H.G., Kim S.H., Gao J., Quan T., Qin Z., Osorio J.C., Rosas I.O., Wu M., Tesfaigzi Y., Jin Y. CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014. Vol.307, №4. P.326–337. doi: 10.1152/ajplung.00102.2014
27. Leu S.J., Sung J., Chen M., Chen C., Cheng J., Wang T., Wang J. The matricellular protein CCN1 suppresses lung cancer cell growth by inducing senescence via the p53/p21 pathway // *J. Cell. Biochem.* 2013. Vol.114, №9. P.2082–2093. doi: 10.1002/jcb.24557
28. Perbal B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators // *Lancet.* 2004. Vol.363, №9402. P.62–64. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15172-0
29. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis // *J. Extracell. Vesicles.* 2015. Vol.4. P.28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388
30. Osei E.T., Florez-Sampedro L., Timens W., Postma D.S., Heijink I.H. Unravelling the complexity of COPD by microRNAs: it's a small world after all // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.46, №3. P.807–818. doi: 10.1183/13993003.02139-2014
31. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis // *J. Extracell. Vesicles.* 2015. Vol.4. P.28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388
32. Shapiro S.D. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol.150, №6 (Pt2). S160–164. doi: 10.1164/ajrccm/150.6\_Pt\_2.S160
33. Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., Harano T., Yatabe Y., Nagino M., Nishimura Y., Mitsudomi T., Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival // *Cancer Res.* 2004. Vol.64, №11. P.3753–3756. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0637
34. Salimian J., Mirzaei H., Moridikia A., Harchegani A.B., Sahebkar A., Salehi H. Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers // *J. Res. Med. Sci.* 2018. Vol.23. P.27. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_1054\_17
35. Rescusa P., Taverna S., Pucci M., Durendez E., Calabuig S., Manca P., Serrano M.J., Sober L., Pauwels P., Russo A., Rolfo C. Exosomes as diagnostic and predictive biomarkers in lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2017. Vol.9(Suppl.13):S1373–S1382. doi: 10.21037/jtd.2017.10.67
36. Rabinowits G., Gerçel-Taylor C., Day J.M., Taylor D.D., Kloecker G. H. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* 2009. Vol.10, №1. P.42–46. doi: 10.3816/CLC.2009.n.006
37. Seike M., Goto A., Okano T., Bowman E., Schetter A., Horikawa I., Mathe E., Jen J., Yang P., Sugimura H., Gemma A., Kudoh S., Croce C., Harris C. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol.106, №29. P.12085–12090. doi: 10.1073/pnas.0905234106
38. Hatley M.E., Patrick D.M., Garcia M.R., Richardson J.A., Bassel-Duby R., Rooij E., Olson E.N. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21 // *Cancer Cell.* 2010. Vol.18, №3. P.282–293. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.013
39. Chen R., Xu X, Qian Z., Zhang C., Niu Y., Wang Z., Sun J., Zhang X., Yu Y. The biological functions and clinical applications of exosomes in lung cancer // *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. Vol.76. P.4613–4633. doi: 10.1007/s00018-019-03233-y
40. Asef A., Mortaz E., Jamaati H., Velayati A. Immunologic Role of Extracellular Vesicles and Exosomes in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis // *Tanaffos.* 2018. Vol.17. №2. P.66–72.
41. Velayati A.A., Abeel T., Shea T., Zhavnerko G.K., Birren B., Cassell G.H., Earl A.M., Hoffner S., Farnia P. Pop-

- ulations of latent Mycobacterium tuberculosis lack a cell wall: isolation, visualization, and whole-genome characterization // *Int. J. Mycobacteriol.* 2016. Vol.5, №1. P.66–73. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.12.001
42. Tufekci K.U., Oner M.G., Meuwissen R.L.J., Genc S. The role of microRNAs in human diseases // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol.1107. P.33–50. doi: 10.1007/978-1-62703-748-849
43. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Dobos K.M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis // *Tuberculosis.* 2015. Vol.95, №1. P.26–30. doi: 10.1016/j.tube.2014.10.010
44. Kruh-Garcia N., Wolfe L., Chaisson L., Worodria W., Nahid P., Schorey J., Davis L., Dobos K. Detection of Mycobacterium tuberculosis peptides in the exosomes of patients with active and latent M. tuberculosis infection using MRM-MS // *PLoS One.* 2014. Vol.9, №7. e103811. doi: 10.1371/journal.pone.0103811
45. Beatty W.L., Rhoades E.R., Ullrich H.J., Chatterjee D., Heuser J.E., Russell D.G. Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages // *Traffic.* 2000. Vol.1, №3. P.235–247. doi: 10.1034/j.1600-0854.2000.010306.x
46. Fortune S.M., Solache A., Jaeger A., Hill P.J., Belisle J.T., Bloom B.R., Rubin E.J., Ernst J.D. Mycobacterium tuberculosis inhibits macrophage responses to IFN- $\gamma$  through myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent mechanisms // *J. Immunol.* 2004. Vol.172, №10. P.6272–6280. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6272
47. Singh P.P., LeMaire C., Tan J.C., Zeng E., Schorey J.S. Exosomes Released from M. tuberculosis Infected Cells Can Suppress IFN- $\gamma$  Mediated Activation of Naïve Macrophages // *PLoS One.* 2011. Vol.6, №4. e18564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018564>
48. Qazi K.R., Paredes P.T., Dahlberg B., Grunewald J., Eklund A., Gabrielsson S. Proinflammatory exosomes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis // *Thorax.* 2010. Vol.65, №11. P.1016–1024. doi: 10.1136/thx.2009.132027
49. Admyre C., Bohle B., Johansson S.M., Focke-Tejkl M., Valenta R., Scheynius A., Gabrielsson S. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol.120, №6. P.1418–1424. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.040
50. Huang W., Febbraio M., Silverstein R.L. CD9 tetraspanin interacts with CD36 on the surface of macrophages: a possible regulatory influence on uptake of oxidized low density lipoprotein // *PLoS One.* 2011. Vol.6, №12. e29092. doi: 10.1371/journal.pone.0029092
51. Ley B., Collard H.R., King T.E.Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.183, №4. P.431–440. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI
52. Minnis P., Kane R., Anglin R, Walsh S., Worrel J., Khan F., Lumsden R., Whitty S., Keane M. Serum exosomes from IPF patients display a fibrotic miRNA profile that correlates to clinical measures of disease severity // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.46, Suppl.59. Article ID PA3845. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3845
53. Johnson S., Grosshans H., Shingara J., Byrom M., Jarvis R., Cheng A., Labourier E., Reinert K., Brown D., Slack F. RAS is regulated by the let-7 microRNA family // *Cell.* 2005. Vol.120, №5. P.635–647. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.014
54. Szul T., Bratcher P., Fraser K., Kong M., Tirouvanziam R., Ingersoll S., Sztul E., Rangarajan S., Blalock E., Xin Xu. Toll-like receptor 4 engagement mediates prolyl endopeptidase release from airway epithelia via exosomes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016. Vol.54, №3. P.359–369. doi: 10.1165/rcmb.2015-0108OC

## REFERENCES

1. Burney P., Jithoo A., Kato B. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 69(5):465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460
2. Choi D.S., Kim D.K., Kim Y.K., Gho Y.S. Proteomics, transcriptomics, and lipidomics of exosomes and ectosomes. *Proteomics* 2013; 13(10-11):1554–1571. doi: 10.1002/pmic.201200329
3. McVey M.J., Spring C.M., Semple J.W., Maishan M., Kuebler W.M. Microparticles as biomarkers of lung disease: enumeration in biological fluids using lipid bilayer microspheres. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310(9):L802–L814. doi: 10.1152/ajplung.00369.2015
4. Ryu A., Kim D.H., Kim E., Lee M.Y. The Potential Roles of Extracellular Vesicles in Cigarette Smoke-Associated Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018:1–8. doi: 10.1155/2018/4692081
5. Pant S., Hilton H., Burczynski M. E. The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 83(11):1484–1494. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.037
6. Zhang H.-G., editor. Emerging Concepts of Tumor Exosome – Mediated Cell-Cell Communication. New York: Springer; 2013. doi: 10.1007/978-1-4614-3697-3.
7. Derevyannaya V.O., Tseluyko S.S. Isolation and identification microvesicles and exosomes from embryonal rat's cell. *Biologicheskii zhurnal* 2019; (3) (in Russian). doi: 10.32743/2658-6460.2019.3.3.90
8. Ayers L., Kohler M., Harrison P., Sargent I., Dragovic R., Schaap M., Nieuwland R., Brooks S.A., Ferry B. Measurement of circulating cell derived microparticles by flow cytometry: sources of variability within the assay. *Thromb. Res.*



2011; 127(4):370–377. doi: 10.1016/j.thromres.2010.12.014

9. Cross L.J., Matthay M.A. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin.* 2011; 27:355–377. doi: 10.1016/j.ccc.2010.12.005

10. Cheng L., Sharples R.A., Scicluna B.J., Hill A.F. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood. *J. Extracell. Vesicles* 2014; 3. doi: 10.3402/jev.v3.23743

11. Alipoor S., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaeidi M., Adcock I.M. Exosomes and Exosomal miRNA in Respiratory Diseases. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:5628404. doi: 10.1155/2016/5628404

12. Silva J., García V., Zaballos A., Provencio M., Lombardía L., Almonacid L., García J.M., Domínguez G., Peña C., Diaz R., Herrera M., Varela A., Bonilla F. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(3):617–623. doi: 10.1183/09031936.00029610

13. Février B., Raposo G. Exosomes. Endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16(4):415–421. doi: 10.1016/j.ceb.2004.06.003

14. Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlasov V.V. Nucleic acids in exosomes: Disease markers and intercellular communication molecules. *Biochemistry (Moscow)* 2013; 78(1):1–7. doi: 10.1134/S000629791301001X

15. Tickner J. A, Urquhart A. J, Stephenson S.-A, Richard D. J, O'Byrne K. J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer. *Front. Oncol.* 2014; 4:127. doi: 10.3389/fonc.2014.00127

16. Bhatnagar S., Schorey J.S. Exosomes released from infected macrophages contain Mycobacterium avium glycopeptidolipids and are proinflammatory. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(35):25779–25789. doi: 10.1074/jbc.M702277200

17. Anand P.K., Anand E., Bleck C.K.E., Anes E., Griffiths G. Exosomal hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria. *PLoS One* 2010; 5(4):e10136. doi: 10.1371/journal.pone.0010136

18. Moon H.G., Zheng Y., An C.H., Kim Y.K., Jin Y. CCN1 secretion induced by cigarette smoking extracts augments IL-8 release from bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8(7):e68199. doi: 10.1371/journal.pone.0068199

19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(4):672–688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703

20. Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:303–314. doi: 10.2147/COPD.S38931

21. Beatriz S.P., Acquier M.F., Joveb O.L., Giugnon E., Paceb S., Livellara B., Legala S., Oyhamburua J., Saeza M.S. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51(11):539–543. doi: 10.1016/j.arbr.2015.09.013

22. Lockett A., Brown M.B., Santos-Falcon N., Rush N., Oueini H., Oberle A., Bolanis E., Frago M., Petrusca D., Serban K., Schweitzer K., Presson R., Campos M., Petrache I. Active trafficking of alpha 1 antitrypsin across the lung endothelium. *PLoS One* 2014; 9(4):e93979. doi: 10.1371/journal.pone.0093979

23. Sohal S.S., Walters E.H. Role of epithelial mesenchymal transition (EMT) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res.* 2013; 14:120. doi: 10.1186/1465-9921-14-120

24. Barnes P.J., Adcock I.M. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a lethal association. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(8):866–867. doi: 10.1164/rccm.201108-1436ED

25. Chung K.F., Adcock I.M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(6):1334–1356. doi: 10.1183/09031936.00018908

26. Moon H.G., Kim S.H., Gao J., Quan T., Qin Z., Osorio J.C., Rosas I.O., Wu M., Tesfaygi Y., Jin Y. CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307(4):L326–337. doi: 10.1152/ajplung.00102.2014

27. Leu S.J., Sung J., Chen M., Chen C., Cheng J., Wang T., Wang J. The matricellular protein CCN1 suppresses lung cancer cell growth by inducing senescence via the p53/p21 pathway. *J. Cell. Biochem.* 2013; 114(9):2082–2093. doi: 10.1002/jcb.24557

28. Perbal B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators. *Lancet* 2004; 363(9402):62–64. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15172-0

29. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J. Extracell. Vesicles* 2015; 4:28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388

30. Osei E.T., Florez-Sampedro L., Timens W., Postma D.S., Heijink I.H. Unravelling the complexity of COPD by microRNAs: it's a small world after all. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(3):807–818. doi: 10.1183/13993003.02139-2014

31. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J. Extracell. Vesicles* 2015; 4:28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388

32. Shapiro S.D. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150(6 Pt 2): S160–164. doi: 10.1164/ajrccm/150.6\_Pt\_2.S160

33. Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., Harano T., Yatabe Y., Nagino M., Nishimura Y., Mitsudomi T., Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.* 2004; 64(11):3753-3756. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0637
34. Salimian J., Mirzaei H., Moridikia A., Harchegani A.B., Sahebkar A., Salehi H. Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers. *J. Res. Med. Sci.* 2018; 23:27. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_1054\_17
35. Rescusa P., Taverna S., Pucci M., Durendez E., Calabuig S., Manca P., Serrano M.J., Sober L., Pauwels P., Russo A., Rolfo C. Exosomes as diagnostic and predictive biomarkers in lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(Suppl 13):S1373–S1382. doi: 10.21037/jtd.2017.10.67
36. Rabinowits G., Gerçel-Taylor C., Day J.M., Taylor D.D., Kloecker G.H. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 2009; 10(1):42–46. doi: 10.3816/CLC.2009.n.006
37. Seike M., Goto A., Okano T., Bowman E., Schetter A., Horikawa I., Mathe E., Jen J., Yang P., Sugimura H., Gemma A., Kudoh S., Croce C., Harris C. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106(29):12085–12090. doi: 10.1073/pnas.0905234106
38. Hatley M.E., Patrick D.M., Garcia M.R., Richardson J.A., Bassel-Duby R., Rooij E., Olson E.N. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21. *Cancer Cell.* 2010; 18(3):282–293. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.013
39. Chen R., Xu X., Qian Z., Zhang C., Niu Y., Wang Z., Sun J., Zhang X., Yu Y. The biological functions and clinical applications of exosomes in lung cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; 76:4613–4633. doi: 10.1007/s00018-019-03233-y
40. Asef A., Mortaz E., Jamaati H., Velayati A. Immunologic Role of Extracellular Vesicles and Exosomes in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis. *Tanaffos* 2018; 17(2):66–72.
41. Velayati A.A., Abeel T., Shea T., Zhavnerko G.K., Birren B., Cassell G.H., Earl A.M., Hoffner S., Farnia P. Populations of latent Mycobacterium tuberculosis lack a cell wall: isolation, visualization, and whole-genome characterization. *Int. J. Mycobacteriol.* 2016; 5(1):66–73. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.12.001
42. Tufekci K.U., Oner M.G., Meuwissen R.L.J., Genc S. The role of microRNAs in human diseases. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1107:33–50. doi: 10.1007/978-1-62703-748-849
43. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Dobos K.M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis. *Tuberculosis* 2015; 95(1):26–30. doi: 10.1016/j.tube.2014.10.010
44. Kruh-Garcia N., Wolfe L., Chaisson L., Worodria W., Nahid P., Schorey J., Davis L., Dobos K. Detection of Mycobacterium tuberculosis peptides in the exosomes of patients with active and latent M. tuberculosis infection using MRM-MS. *PLoS One* 2014; 9(7):e103811. doi: 10.1371/journal.pone.0103811
45. Beatty W.L., Rhoades E.R., Ullrich H.J., Chatterjee D., Heuser J.E., Russell D.G. Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages. *Traffic* 2000; 1(3):235–247. doi: 10.1034/j.1600-0854.2000.010306.x
46. Fortune S.M., Solache A., Jaeger A., Hill P.J., Belisle J.T., Bloom B.R., Rubin E.J., Ernst J.D. Mycobacterium tuberculosis inhibits macrophage responses to IFN- $\gamma$  through myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent mechanisms. *J. Immunol.* 2004; 172(10):6272–6280. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6272
47. Singh P.P., LeMaire C., Tan J.C., Zeng E., Schorey J.S. Exosomes Released from M.tuberculosis Infected Cells Can Suppress IFN- $\gamma$  Mediated Activation of Naïve Macrophages. *PLoS One* 2011; 6(4):e18564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018564>
48. Qazi K.R., Paredes P.T., Dahlberg B., Grunewald J., Eklund A., Gabrielsson S. Proinflammatory exosomes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis. *Thorax* 2010; 65(11):1016–1024. doi: 10.1136/thx.2009.132027
49. Admyre C., Bohle B., Johansson S.M., Focke-Tejkl M., Valenta R., Scheynius A., Gabrielsson S. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120(6):1418–1424. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.040
50. Huang W., Febbraio M., Silverstein R.L. CD9 tetraspanin interacts with CD36 on the surface of macrophages: a possible regulatory influence on uptake of oxidized low density lipoprotein. *PLoS One* 2011; 6(12):e29092. doi: 10.1371/journal.pone.0029092
51. Ley B., Collard H.R., King T.E.Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183(4):431–440. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI
52. Minnis P., Kane R., Anglin R., Walsh S., Worrel J., Khan F., Lumsden R., Whitty S., Keane M. Serum exosomes from IPF patients display a fibrotic miRNA profile that correlates to clinical measures of disease severity. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(Suppl.59). Article ID PA3845. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3845
53. Johnson S., Grosshans H., Shingara J., Byrom M., Jarvis R., Cheng A., Labourier E., Reinert K., Brown D., Slack F. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005; 120(5):635–647. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.014
54. Szul T., Bratcher P., Fraser K., Kong M., Tirouvanziam R., Ingersoll S., Sztul E., Rangarajan S., Blalock E., Xin Xu. Toll-like receptor 4 engagement mediates prolyl endopeptidase release from airway epithelia via exosomes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 54(3):359–369. doi: 10.1165/rcmb.2015-0108OC

**Информация об авторах:**

**Сергей Семенович Целуйко**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [agma.agma@yandex.ru](mailto:agma.agma@yandex.ru)

**Валерия Олеговна Деревянная**, студентка 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [derevyannaya@bk.ru](mailto:derevyannaya@bk.ru)

**Author information:**

**Sergey S. Tseluyko**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: [agma.agma@yandex.ru](mailto:agma.agma@yandex.ru)

**Valeria O. Derevyannaya**, 4<sup>th</sup> year student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: [derevyannaya@bk.ru](mailto:derevyannaya@bk.ru)

---

*Поступила 12.05.2020  
Принята к печати 25.05.2020*

*Received May 12, 2020  
Accepted May 25, 2020*

---