

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>
УДК: 616.94-07:616-003.9:615.361:576.362



Терапевтичний потенціал екзосом із мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі

Матвєєнко М.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Гладких Ф.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Олексюк О.Б.³, <https://orcid.org/0000-0002-6150-9033>, e-mail: o.oleksiuk@meduniv.lviv.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна

Therapeutic potential of exosomes from mesenchymal stromal cells in sepsis

Matvieienko M.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Oleksiuk O.B.³, <https://orcid.org/0000-0002-6150-9033>, e-mail: o.oleksiuk@meduniv.lviv.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

сепсис, позаклітинні везикули, екзосоми, мезенхімальні стромальні клітини, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре пошкодження нирок, дисфункція міокарда, ураження печінки.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В., Олексюк О.Б., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала сепсис одним із глобальних пріоритетів охорони здоров'я. Сепсис визначається як розвиток небезпечної для життя поліорганної дисфункції, спричиненої нерегульованою імунною реакцією організму на інфекцію, що є безпосередньою причиною смерті тяжкохворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. Незважаючи на досягнення в інфузійній реанімації, застосуванні антибіотиків і підтримці органів, що разом зменшили смертність у лікарні, пацієнти із сепсисом демонструють підвищену віддалену захворюваність та смертність. Багато людей, які пережили сепсис, страждають від тривалих фізичних і когнітивних розладів і мають вищий рівень смертності, ніж серед населення в цілому. На сьогодні кілька доклінічних досліджень визнали мезенхімальні стромальні клітини (МСК) новим інструментом для терапії сепсису через їх здатність пригнічувати запальну реакцію.

Мета роботи – дати оцінку перспективності дослідження терапевтичної ефективності похідних мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про терапевтичні ефекти екзосом, отриманих з МСК при сепсисі. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: сепсис, позаклітинні везикули, екзосоми, мезенхімальні стромальні клітини, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре пошкодження нирок, дисфункція міокарда, ураження печінки. На другому етапі вивчали резюме статей та виключали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати та їх обговорення. Зважаючи на ключові патогенетичні ланки сепсису, наведено характеристику відомостей про терапевтичну ефективність екзосом з МСК при чотирьох провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом. Гостре ураження легень є найпоширенішим ураженням органів у пацієнтів із сепсисом, що підвищує смертність до 40%. Екзосоми є ключовими факторами взаємодії легеневого ендотелію з сусідніми та циркулюючими клітинами та медіаторами для модуляції локального імунного тромбозу, адгезії запальних клітин та цілісності альвеолярних одиниць. Низка

експериментальних досліджень продемонструвала ефективність застосування екзосом з МСК при змодельованому гострому ураженні легень у тварин. Гостре пошкодження нирок (ГПН) зустрічається у 20% хворих з сепсисом, а ураження серця є поширеним розладом у пацієнтів із сепсисом, і приблизно у 50% пацієнтів із сепсисом виявляють ознаки дисфункції міокарда. Запалення та коагуляція є критичними ланками при сепсисі, які включають лейкоцити, тромбоцити та судинні ендотеліальні клітини. Гепатопротективна активність екзосом з МСК продемонстрована на цілій низці гострих уражень печінки, зокрема індукованих тетрахлорметаном, конканаваліном А та моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження печінки.

Висновки. Низка досліджень продемонстрували, що секретом, отриманий із МСК, проявляє терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації МСК. Екзосоми, отримані як з імунних, так і з неімунних клітин, відіграють важливу роль в імунній регуляції, яка може сприяти розвитку патології багатьох захворювань через посередництво імунної стимуляції або пригнічення. Екзосоми, отримані з МСК, мають протективну активність при провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом.

Для цитування:

Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., Олексюк О.Б. Терапевтичний потенціал екзосом із мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 84–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>

Key words:

sepsis, extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stromal cells, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocardial dysfunction, liver damage.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Radiology Department, 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Matvieienko M.S., Hladkykh F.V., Olexsiuk O.B., 2024

ABSTRACT

Background. The World Health Organization has recognized sepsis as one of the global health priorities. Sepsis is defined as the development of life-threatening multiple organ dysfunction caused by an unregulated immune response of the body (systemic inflammatory response syndrome) to infection, which is the direct cause of death of critically ill patients in the intensive care unit. Despite advances in infusion resuscitation, antibiotic use, and organ support that have combined to reduce in-hospital mortality, patients with sepsis exhibit increased long-term morbidity and mortality. Many sepsis survivors suffer long-term physical and cognitive impairments and have a higher mortality rate than the general population. To date, several preclinical studies have identified mesenchymal stromal cells (MSCs) as a novel tool for sepsis therapy due to their ability to suppress the inflammatory response.

Purpose – to give an assessment of the prospective study of the therapeutic effectiveness of MSC derivatives in sepsis.

Materials and Methods. Publications were selected based on the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the therapeutic effects of exosomes obtained from MSCs in sepsis. At the first stage, literature sources were searched using key words: sepsis, extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stromal cells, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocardial dysfunction, liver damage. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and research relevance.

Results. Taking into account the key pathogenetic links of sepsis, the data on the therapeutic effectiveness of exosomes from MSCs in four leading sepsis syndromes – acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis – are described. Acute lung injury is the most common organ injury in patients with sepsis, increasing mortality to 40%. Exosomes are key effectors of pulmonary endothelial interactions with neighboring and circulating cells and mediators for modulating local immune thrombosis, inflammatory cell adhesion, and alveolar unit integrity. A number of experimental studies have demonstrated the effectiveness of using exosomes from MSCs in simulated acute lung injury in animals. Acute kidney injury (AKI) occurs in 20% of patients with sepsis, and cardiac involvement is a common disorder in patients with sepsis, and approximately 50% of patients with sepsis show signs of myocardial dysfunction. Inflammation and coagulation are critical components in sepsis, involving leukocytes, platelets, and vascular endothelial cells. Hepatoprotective activity of exosomes from MSCs has been demonstrated in a number of acute liver injuries, in particular those induced by tetrachloromethane, concanavalin A, and ischemia-reperfusion liver injury models.

Conclusions. A number of studies have demonstrated that MSC-derived secretome exhibits therapeutic effects similar to those seen after MSC transplantation. Exosomes derived from both immune and non-immune cells play an important role in immune regulation, which can contribute to the pathology of many diseases by mediating immune stimulation or suppression. Exosomes obtained from MSCs have protective

activity in the leading syndromes of sepsis – in acute lung injury, in kidney damage, in cardiovascular disorders and against the background of liver damage caused by sepsis.

For citation:

Matvieienko MS, Hladkykh FV, Oleksiuk OB. Therapeutic potential of exosomes from mesenchymal stromal cells in sepsis. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):84–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>

ВСТУП

Сепсис визначається як розвиток небезпечної для життя поліорганної дисфункції (MODS), спричиненої нерегульованою імунною реакцією організму (*systemic inflammatory response syndrome – SIRS*) на інфекцію, що є безпосередньою причиною смерті тяжкохворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії [1, 2]. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала сепсис одним із глобальних пріоритетів охорони здоров'я [3]. За час вивчення сепсису його визначення та діагностичні критерії тричі переглядалися Європейським товариством інтенсивної терапії та Товариством реаніматології у 1991 р. (Sepsis-1), 2001 р. (Sepsis-2) та востаннє у 2016 р. (Sepsis-3), що вказує на актуальність потреби оновлення постулатів щодо зазначеної патології у найближчі роки [2].

Згідно зі звітом «Глобальний тягар хвороб» в усьому світі було зареєстровано 48,9 мільйони випадків сепсису з рівнем смертності 22,5%, що становить майже 20% усіх смертей у світі [3–5]. За даними Vincent J.L. та співавт. смертність при сепсисі коливається від 25–30 до 50% у пацієнтів із септичним шоком, але вона може досягати 90% при розвитку поліорганної дисфункції із залученням чотирьох або більше систем органів [6–8].

Країни з високим рівнем доходів повідомили про глобальну оцінку у 31,5 млн випадків сепсису, з потенційно 5,3 млн смертельних випадків щорічно [9]. На додаток до високого тягаря, пов'язаного зі здоров'ям, сепсис та септичний шок є одними із найдорожчих патологічних станів для лікування, з оціночним річним тягарем для охорони здоров'я в 24 млрд доларів [10].

Ramanathan R. та співавт. [11] при аналізі даних 25522 прооперованих пацієнтів встановили, що за час перебування у стаціонарі у 863 пацієнтів (3,38%) розвинувся сепсис. Дослідники відзначили, що захворюваність на сепсис була найвищою у тих, хто проходив кардіоторакальні процедури (8,39%), порівняно з операціями після травми / невідкладної допомоги (7,5%) і пластичною / реконструктивною хірургією (5,3%). У разі летальних випадків, пов'язаних із сепсисом, найпоширенішими джерелами інфекції були інфекції дихальних шляхів (39,5%), бактеріємія / септицемія (35,1%) та шлунково-кишкові інфекції (31,6%) [11, 12].

Незважаючи на досягнення в інфузійній реанімації, застосуванні антибіотиків і замісної терапії органної недостатності, у пацієнтів із сепсисом визначається підвищений рівень віддаленої захворюваності і смертності. Багато людей, які пережили сепсис, страждають від тривалих фізичних і когнітивних розладів і мають вищий рівень смертності, ніж серед населення в цілому [13]. Зокрема, у тих, хто пережив сепсис, смертність становить 15% протягом першого

INTRODUCTION

Sepsis is defined as the development of life-threatening multiple organ dysfunction (MODS) caused by an unregulated immune response of the body (*systemic inflammatory response syndrome – SIRS*) to infection, which is the direct cause of death of critically ill patients in the intensive care unit [1, 2]. The World Health Organization has recognized sepsis as one of the global health priorities [3]. During the study of sepsis, its definition and diagnostic criteria were revised three times. The European Society of Intensive Care and the Society of Reanimatology in 1991 (Sepsis-1), 2001 (Sepsis-2) and most recently in 2016 (Sepsis-3) changed the definition, which indicates the urgency of the need to update postulates regarding the specified pathology in the coming years [2].

According to the Global Burden of Disease Study, 48.9 million cases of sepsis were reported worldwide with a mortality rate of 22.5%, accounting for almost 20% of all deaths worldwide [3–5]. According to Vincent J.L. et al., mortality in sepsis ranges from 25–30% to 50% in patients with septic shock, but it could reach 90% in the development of multiple organ dysfunction syndrome involving four or more organ systems [6–8].

In high-income countries, a global estimate of 31.5 million cases of sepsis, with potentially 5.3 million deaths annually, has been reported [9]. In addition to the high health burden, sepsis and septic shock are among the most expensive pathological conditions to treat, with an estimated annual health care burden of \$24 billion [10].

Ramanathan R. et al. [11], in the analysis of the data found that during the stay in the hospital, 863 patients (3.38%) out of 25,522 who underwent surgical interventions developed sepsis. The researchers found, the incidence of sepsis was highest in patients with procedures performed by cardiothoracic surgery (8.39%), trauma/acute care surgery (7.5%), and plastic/reconstructive surgery (5.3%). The most common infectious sources in sepsis-related deaths were pulmonary infections (39.5%), blood stream infections (35.1%), and gastrointestinal infections (31.6%) [11, 12].

Despite advances in infusion resuscitation, antibiotic use, and organ support that have combined to reduce in-hospital mortality, patients with sepsis exhibit increased long-term morbidity and mortality. Many sepsis survivors suffer long-term physical and cognitive impairments and have a higher mortality rate than the general population [13]. In particular, in sepsis survivors, the mortality rate is 15% during the first year after hospital discharge and 6–8% per year for the next 5 years [10].

Today, the need to improve the understanding of the pathobiochemistry of sepsis and to identify new biological targets for the development of innovative

року після виписки з лікарні, та 6–8% на рік протягом наступних 5 років [10].

На сьогодні залишається актуальною потреба у вдосконаленні розуміння патобіохімії сепсису та визначення нових біологічних мішеней для розробки інноваційних терапевтичних засобів. Численні дослідження показують, що сепсис характеризується не тільки раннім тяжким запаленням, але й одночасним станом імуносупресії, який може зберігатися протягом місяців після початкового епізоду сепсису [14]. Важливо відзначити, що стійкі запальні та імуносупресивні стани, спричинені порушенням вроджених та адаптивних імунних реакцій, призводять до ослаблення імунітету, ураження внутрішніх органів, подовження терміну перебування в лікарні або навіть смерті. У тих, хто переніс сепсис, спостерігається підвищена частота вторинних внутрішньолікарняних інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, що вказує на значну імуносупресію [10].

На сьогодні кілька доклінічних досліджень визнали мезенхімальні стромальні клітини (МСК) новим інструментом для терапії сепсису через їх здатність пригнічувати запальну реакцію. Крім того, у двох клінічних дослідженнях було продемонстровано, що МСК мають терапевтичні переваги при сепсисі [15]. Цікаво, що зростаюча кількість доклінічних даних вказує на те, що МСК здійснюють свій відновлювальний ефект саме через паракринні механізми. Ця так звана паракринна гіпотеза викликала значний інтерес у науковому співтоваристві [15].

Мета роботи – дати оцінку перспективності дослідження терапевтичної ефективності похідних мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі.

therapeutic agents remains relevant [14]. It is important to note that persistent inflammatory and immunosuppressive conditions caused by impaired innate and adaptive immune responses lead to weakened immunity, damage to internal organs, prolonged hospital stay, or even death. In those who have suffered sepsis, there is an increased frequency of secondary nosocomial infections caused by opportunistic pathogens, which indicates significant immunosuppression [10].

To date, several preclinical studies have identified mesenchymal stromal cells (MSCs) as a novel tool for sepsis therapy due to their ability to suppress the inflammatory response. In addition, MSCs have been shown to have therapeutic benefits in sepsis in two clinical trials [15]. Interestingly, a growing number of preclinical data indicate that MSCs exert their restorative effect precisely through paracrine mechanisms. This so-called paracrine hypothesis has attracted considerable interest in the scientific community [15].

Objective – to give an assessment of the prospective study of the therapeutic effectiveness of MSC derivatives in sepsis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про терапевтичні ефекти екзосом, отриманих з МСК при сепсисі. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: сепсис, позаклітинні везикули, екзосоми, мезенхімальні стромальні клітини, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре пошкодження нирок, дисфункція міокарда, ураження печінки. На другому етапі вивчали резюме статей та виключали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Publications were selected based on the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the therapeutic effects of exosomes obtained from MSCs in sepsis. At the first stage, literature sources were searched using key words: sepsis, extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stromal cells, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocardial dysfunction, liver damage. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and research relevance.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Як відомо, МСК – це неспеціалізовані клітини зі здатністю до самовідновлення, які потенційно можуть диференціюватися в будь-який тип клітини організму. Терапевтичний потенціал МСК революціонує регенеративну медицину та забезпечує багатообіцяюче застосування. В останні роки терапія стовбуровими клітинами стала дуже перспективною та передовою темою наукових досліджень [16]. Низка робіт про-

It is widely known that MSCs are unspecialized cells with the ability to self-renew, which can potentially differentiate into any type of cell in the body. The therapeutic potential of MSCs revolutionizes regenerative medicine and provides promising applications. In recent years, stem cell therapy has become a very promising and advanced topic of scientific research [16]. A number of works have demonstrated

демонстрували, що секретом, отриманий із МСК, має терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації власне МСК. Секретом визначається як набір отриманих з МСК біоактивних факторів – розчинних білків, нуклеїнових кислот, ліпідів та позаклітинних везикул, що секретуються у позаклітинний простір [17]. Використання безклітинних засобів, таких як екзосоми, забезпечує ключові переваги порівняно із застосуванням МСК [17, 18]:

- застосування екзосом з МСК вирішує проблеми безпеки, потенційно пов'язані із трансплантацією живих і проліферативних популяцій клітин, включаючи імунну сумісність, пухлиногенність, утворення емболів і передача інфекцій;

- секретом, отриманим з МСК, можна оцінити на безпеку, дозування та ефективність у спосіб, аналогічний звичайним фармацевтичним агентам;

- зберігання можна здійснювати без застосування потенційно токсичних криоконсервантів протягом тривалого періоду без втрати ефективності продукту;

- використання секретому з МСК є більш економічним і більш практичним для клінічного застосування, оскільки воно дозволяє уникнути інвазивних процедур збору клітин;

- можливе масове виробництво за допомогою спеціально виготовлених клітинних ліній у контрольованих лабораторних умовах, забезпечуючи зручне джерело біоактивних факторів;

- час і вартість розширення та підтримки культивованих стовбурових клітин можуть бути значно скорочені, а готові секрети можуть бути негайно доступні для лікування гострих станів;

- біологічний продукт, отриманий для терапевтичного застосування, може бути модифікований до бажаних клітинно-специфічних ефектів.

Позаклітинні везикули класифікують відповідно до їх біогенезу. Екзосоми є найменшими з позаклітинних везикул, розміром приблизно 30–150 нм, та утворюються через ендолізосомальний шлях при інвагінації ендосом і зберігаються в мультивезикулярних тільцях до вивільнення шляхом екзоцитозу [19, 20]. Нещодавно продемонстровано, що екзосоми беруть участь у регуляції функції імунних клітин і опосередкуванні розвитку різних запальних захворювань [19, 21].

Екзосоми містять низку біологічно активних речовин, таких як білки, ліпіди та, що найважливіше, нуклеїнові кислоти, завдяки чому відіграють важливу роль в імунній модуляції, проангіогенезі, блокуванні апоптозу та регенерації тканин. До теперішнього часу було охарактеризовано понад 5000 видів білків екзосом з МСК, включаючи медіатори, що контролюють самооновлення, диференціювання, трансдукцію сигналу та додаткові антигени МСК, що впливають на міграцію МСК [22–24].

Зважаючи на ключові патогенетичні ланки сепсису доцільно навести характеристику відомостей про терапевтичну ефективність екзосом з МСК при чотирьох провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки [22].

Терапевтичні ефекти екзосом з МСК на тлі гострого ураження легень

Гостре ураження легень є найпоширенішим ураженням органів у пацієнтів із сепсисом, що підвищує смертність до 40% [22, 23]. Гостре ураження легень,

that MSC-derived secretome has therapeutic effects similar to those observed after transplantation of MSCs themselves. The secretome is defined as a set of bioactive factors obtained from MSCs – soluble proteins, nucleic acids, lipids, and extracellular vesicles that are secreted into the extracellular space [17]. The use of cell-free means, such as exosomes, provides key advantages compared to the use of MSCs [17, 18]:

- the application of exosomes from MSCs solves the safety problems that are potentially associated with the transplantation of living and proliferative cell populations, including immune compatibility, tumorigenicity, emboli formation and transmission of infections;

- MSC-derived secretion could be evaluated for safety, dosage, and efficacy in a manner similar to conventional pharmaceutical agents;

- storage could be carried out without the use of potentially toxic cryopreservatives for a long period of time without losing the product's effectiveness;

- the use of the secretome from MSCs is more economical and more practical for clinical use, as it allows you to avoid invasive cell collection procedures;

- possible mass production using specially made cell lines in controlled laboratory conditions, providing a convenient source of bioactive factors;

- the time and cost of expansion and maintenance of cultured stem cells can be significantly reduced, and ready-made secretomes can be immediately available for the treatment of acute conditions;

- a biological product obtained for therapeutic use could be modified to have the desired cell-specific effects.

Extracellular vesicles are classified according to their biogenesis. Exosomes are the smallest of the extracellular vesicles, approximately 30–150 nm in size, and are formed through the endolysosomal pathway during endosome invagination and are stored in multivesicular bodies until release by exocytosis [19, 20]. Recently, it has been demonstrated that exosomes are involved in the regulation of immune cell function and mediating the development of various inflammatory diseases [19, 21].

Exosomes contain a number of biologically active substances, such as proteins, lipids and, most importantly, nucleic acids, thus playing an important role in immune modulation, proangiogenesis, blocking apoptosis and tissue regeneration. To date, more than 5,000 types of MSC exosome proteins have been characterized, including mediators controlling self-renewal, differentiation, signal transduction, and additional MSC antigens affecting MSC migration [22–24].

Taking into account the key pathogenetic links of sepsis, the data on the therapeutic effectiveness of exosomes from MSCs in four leading sepsis syndromes – acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis – are described [22].

Therapeutic effects of exosomes from MSCs against the background of acute lung injury

Acute lung injury is the most common organ injury in patients with sepsis, increasing mortality to 40% [22, 23]. Acute lung injury caused by sepsis is characterized

спричинене сепсисом, характеризується порушенням епітеліального бар'єру та активацією альвеолярних макрофагів, що призводить до неконтрольованого запалення легеневої тканини [25]. Суть гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) полягає в неконтрольованій запальній реакції, що характеризується масивною інфільтрацією запальними клітинами, утворенням цитокинових штормів, підвищенням проникності легневих капілярів та набряком легень [19]. Незважаючи на те, що було досягнуто прогресу в розумінні патогенезу ГРДС з часу його першого опису в 1967 р., сучасне лікування вказаного синдрому в основному покладається на підтримуючу терапію із штучною вентиляцією легень і не має специфічної та ефективної фармакоterapiї [26].

Легеневий ендотелій є динамічним рецепторно-ефекторним тканинним сенсором і реагує на сигнали з позаклітинного середовища. Екзосоми є ключовими ефекторами взаємодії легеневого ендотелію з сусідніми та циркулюючими клітинами та медіаторами для модуляції локального імунного тромбозу, адгезії запальних клітин та цілісності альвеолярних одиниць [7].

У дослідженні Li H. та співавт. продемонстровано, що внутрішньовенна ін'єкція екзосом характеризувалася вищими рівнями прозапальних цитокинів (IL-1 β та TNF α), нейтрофільною інфільтрацією та посиленням активності мієлопероксидази в легенях [27]. Morrison T.J. та співавт. встановили, що екзосоми, отримані з МСК людини, які вводили інтраназально тваринам, захищали від ендотоксин-індукованого ураження легень – відмічалась менша абсолютна кількість нейтрофілів, загального білка та TNF- α [28].

Низка експериментальних досліджень продемонструвала ефективність застосування екзосом з МСК при змодельованому гострому ураженні легень у тварин. Так, у дослідженні Chen W. та співавт. показано, що введення екзосом з МСК при гострому ураженні легень, індукованому шляхом інтратрахеальної інстиляції блеомицину, викликає модуляцію апоптозу через сигнальний шлях PI3K/AKT/mTOR [29]. Deng H. та співавт. встановили, що екзосоми, отримані з МСК кісткового мозку, послаблюють гостру травму легень, спричинену ліпополісахаридом, шляхом модуляції поляризації макрофагів через інгібування гліколізу в макрофагах [30]. У дослідженні Kaspi H. та співавт. продемонстровано, що інтратрахеальне введення екзосом з МСК зумовлює відновлення балансу імунної відповіді (зниження рівнів IFN- γ , IL-6, TNF- α) на моделі ГРДС [31]. У роботі Mao G.C. та співавт. показано, що екзосоми з МСК виявляють антиапоптозну дію, сприяють відновленню функції епітеліального бар'єру та полегшують значні пошкодження легень. Антиапоптотичний ефект і ефект регенерації бар'єру можуть бути опосередковані посиленням експресії GPRC5A в клітинах реципієнта, що призводить до сприяння експресії та релокалізації Bcl-2 [32]. Monsel A. та співавт. показали, що введення екзосом з МСК викликає зменшення колапсу альвеол і кількості нейтрофілів у легеневій тканині [33]. Wei X. та співавт. встановили, що застосування екзосом з МСК полегшує гостру травму легень, спричинену ліпополісахаридом шляхом націлювання на регуляторний асоційований білок комплексу рапаміцину-1 ссавців для індукції аутофагії, а також викликає зниження рівня IL1- β , IL-6, IL-17 та білка хемоатрактанта моноцитів 1 типу [34].

by disruption of the epithelial barrier and activation of alveolar macrophages, which leads to uncontrolled inflammation of lung tissue [25]. The essence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an uncontrolled inflammatory reaction characterized by massive infiltration by inflammatory cells, formation of cytokine storms, increased permeability of pulmonary capillaries and pulmonary edema [19]. Despite the fact that progress has been made in understanding the pathogenesis of ARDS since its first description in 1967, the current treatment of this syndrome mainly relies on supportive therapy with artificial ventilation and lacks specific and effective pharmacotherapy [26].

The pulmonary endothelium is a dynamic receptor-effector tissue sensor and responds to signals from the extracellular environment. Exosomes are key effectors of pulmonary endothelial interactions with neighboring and circulating cells and mediators for modulating local immune thrombosis, inflammatory cell adhesion, and alveolar unit integrity [7].

In the study of Li H. et al. demonstrated that intravenous injection of exosomes was characterized by higher levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF α), neutrophil infiltration and increased myeloperoxidase activity in the lungs [27]. Morrison T.J. et al. found that exosomes obtained from human MSCs, which were administered intranasally to animals, protected against endotoxin-induced lung damage – lower absolute numbers of neutrophils, total protein, and TNF- α were noted [28].

A number of experimental studies have demonstrated the effectiveness of using exosomes from MSCs in simulated acute lung injury in animals. The study by Chen W. et al. showed that the administration of MSC-derived exosomes in acute lung injury induced by intratracheal instillation of bleomycin modulates apoptosis through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [29]. Deng H. et al. found that exosomes derived from bone marrow MSCs attenuate acute lung injury caused by lipopolysaccharide by modulating macrophage polarization through inhibition of macrophage glycolysis [30]. The study by Kaspi H. et al. demonstrated that intratracheal administration of MSC-derived exosomes restores immune response balance (reducing levels of IFN- γ , IL-6, TNF- α) in an ARDS model [31]. In the work by Mao G.C. et al., it was shown that MSC-derived exosomes exhibit anti-apoptotic effects, promote recovery of epithelial barrier function, and alleviate significant lung damage. The anti-apoptotic effect and barrier regeneration may be mediated by enhanced expression of GPRC5A in recipient cells, leading to increased expression and relocalization of Bcl-2 [32]. Monsel A. et al. showed that the administration of MSC-derived exosomes causes a reduction in alveolar collapse and the number of neutrophils in lung tissue [33]. Wei X. et al. established that the use of MSC-derived exosomes alleviates acute lung injury induced by lipopolysaccharide by targeting the regulatory-associated protein of mTOR complex 1 to induce autophagy, and also causes a decrease in IL1- β , IL-6, IL-17, and monocyte chemoattractant protein-1 levels [34].

The substantial amount of data on the therapeutic efficacy of MSC-derived exosomes from experimental studies has led to clinical trials of this approach for treating lung injuries, particularly in pneumonia [35] and in patients with COVID-19 [36] and others.

Значна кількість даних про терапевтичну ефективність екзосом з МСК за результатами експериментальних досліджень спонукала до клінічних випробувань вказаного підходу в лікуванні уражень легень зокрема при пневмонії [35] та у хворих на COVID-19 [36] та ін. У дослідженні Sengupta V. та співавт. [36] на тлі введення екзосом з МСК у хворих з тяжкою формою COVID-19 виявили значне покращення абсолютної кількості нейтрофілів (середнє зниження на 32%) та лімфопенію із збільшенням середньої кількості CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитів на 46, 45 та 46% відповідно. Так само знизилися реактиви гострої фази із середнім зниженням С-реактивного білка, феритину та D-димеру на 77, 43 та 42% відповідно [36].

Ефективність екзосом з МСК на тлі гострого пошкодження нирок при сепсисі

Гостре пошкодження нирок (ГПН) зустрічається у 20% хворих з сепсисом [37]. На сьогодні анти-апоптозні [38], проангіогенні [39] та протизапальні [40] властивості екзосом з МСК розглядаються як провідні механізми їх ренопротективної активності [22].

Екзосоми здатні переносити мікроРНК та інший генетичний матеріал, що призводить до активації багатьох сигнальних шляхів та обґрунтовує низку позитивних ефектів, які можна розділити на три провідні напрямки у світлі ГПН [7, 41]:

- 1) нефропротекція: інгібування окисного стресу, апоптозу та фіброгенезу; сприяння аутофагії [42];
- 2) регенерація нирок: стимуляція клітинної проліферації, міграції, тубулярної дедиференціації, ангіогенезу [43];

- 3) імуномодуляція: протизапальні та імуносупресивні ефекти через індукцію макрофагів M2 і Т-регуляторних клітин (Treg) [44] і модуляцію NK-клітин [45].

У дослідженні He Z. та співавт. [46] продемонстровано, що позаклітинні везикули, секретовані ендотеліальними клітинами-попередниками, що містять мікроРНК-93-5р, забезпечують захист від спричиненого сепсисом гострого ураження нирок через вісь KDM6B/H3K27me3/TNF- α . Gao F. та співавт. [47] виявили захисну функцію екзосом із МСК жирової тканини при гострому ураженні нирок через шлях SIRT1.

Перспективи застосування екзосом з МСК на тлі серцево-судинних розладів при сепсисі

Індукована сепсисом дисфункція міокарда є поширеним ускладненням у хворих на сепсис і пов'язана з підвищеною смертністю. Ураження серця є поширеним розладом у пацієнтів із сепсисом, і приблизно у 50% пацієнтів із сепсисом виявляють ознаки дисфункції міокарда [48]. Тим не менш, точне клінічне значення дисфункції міокарда, спричиненої сепсисом, досі невідоме. Оскільки серце, як лише одна частина системи кровообігу, постійно реагує на зміну периферичної гемодинаміки, важко відрізнити реакцію серця на зміни попереднього постнавантаження та/або нейрогуморальної активності під час сепсису та прямий вплив сепсису на серце в клінічних умовах [48, 49].

Запалення та коагуляція є критичними ланками при сепсисі, які включають лейкоцити, тромбоцити та судинні ендотеліальні клітини. Дослідження показали, що взаємозв'язок між запаленням і коагуля-

In the study by Sengupta V. et al. [36], significant improvement was observed in patients with severe COVID-19 following administration of MSC-derived exosomes, with a notable reduction in absolute neutrophil count (average decrease of 32%) and lymphopenia, with increases in average CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ lymphocyte counts by 46, 45, and 46%, respectively. Acute phase reactants also decreased, with an average reduction in C-reactive protein, ferritin, and D-dimer by 77, 43, and 42%, respectively [36].

Efficacy of MSC-Derived Exosomes in Acute Kidney Injury in Sepsis

Acute kidney injury (AKI) occurs in 20% of patients with sepsis [37]. Currently, the anti-apoptotic [38], pro-angiogenic [39], and anti-inflammatory [40] properties of MSC-derived exosomes are considered the leading mechanisms of their renoprotective activity [22].

Exosomes are capable of transporting microRNAs and other genetic material, which leads to the activation of numerous signaling pathways and underlies several positive effects that can be divided into three main directions in the context of AKI [7, 41]:

- 1) nephroprotection: inhibition of oxidative stress, apoptosis, and fibrogenesis; promotion of autophagy [42];
- 2) kidney regeneration: stimulation of cellular proliferation, migration, tubular dedifferentiation, and angiogenesis [43].

- 3) immunomodulation: anti-inflammatory and immunosuppressive effects through the induction of M2 macrophages and regulatory T cells (Tregs) [44] and modulation of NK cells [45].

In the study by He Z. et al. [46], it was demonstrated that extracellular vesicles secreted by endothelial progenitor cells containing microRNA-93-5p provide protection against sepsis-induced acute kidney injury via the KDM6B/H3K27me3/TNF- α axis. Gao F. et al. [47] found the protective function of adipose tissue-derived MSC exosomes in acute kidney injury through the SIRT1 pathway.

Prospects of Using MSC-Derived Exosomes in Cardiovascular Disorders in Sepsis

Sepsis-induced myocardial dysfunction is a common complication in septic patients and is associated with increased mortality. Cardiac injury is prevalent among sepsis patients, with approximately 50% of these patients showing signs of myocardial dysfunction [48]. However, the exact clinical significance of sepsis-induced myocardial dysfunction remains unknown. Since the heart, as just one part of the circulatory system, constantly responds to changes in peripheral hemodynamics, it is challenging to distinguish the heart's response to changes in preload, afterload, and/or neurohumoral activity during sepsis from the direct impact of sepsis on the heart in clinical settings [48, 49].

Inflammation and coagulation are critical pathways in sepsis, involving leukocytes, platelets, and vascular endothelial cells. Studies have shown that the interplay between inflammation and coagulation, described by

цією, який описується терміном «тромбоzapалення», є критичним у патогенезі сепсису [50]. Сьогодні запалення тромбу або «імунотромбоз» вважаються взаємозамінними термінами, що вказують на дизрегуляцію фізіологічних антитромботичних і протизапальних функцій ендотеліальних клітин, що негативно впливає на гемостаз і сприяє відкладенню тромбів як у мікро-, так і в макросудинній системі [51–53].

В оглядовій роботі Laura Francus J. та співавт. [54] узагальнили дані літератури та показали, що екзосоми з МСК проявляють кардіопротективну дію при інфаркті міокарда, діабетичній септичній кардіоміопатії. У роботі Wang X. та співавт. [55] продемонстровано, що екзосоми з МСК, які містять miR-223, можуть запобігати апоптозу клітин міокарда та пригнічувати запальну реакцію шляхом інгібування сигнального шляху NF-κB, що, у свою чергу, може запобігти спричиненому сепсисом ураженню міокарда. Liu C. та співавт. [56] встановили, що екзосоми з МСК, збагачені мікроРНК-146a-5p, можуть сприяти проліферації та виживанню клітин, регулюючи експресію Myb-подібного протеїну 1, таким чином захищаючи септичні клітини міокарда або тканини. Крім того, доставка miR-223-3p MSCs-EVs може пригнічувати спричинене сепсисом серцеве запалення, піроптоз та дисфункцію міокарда [57]. За даними Li J. та співавт. [58] екзосоми з МСК також можуть доставляти circRTN4 для інгібування серцевого фіброзу та запалення через сигнальну вісь miR-497-5p/mitsugumin 53, таким чином запобігаючи спричиненому сепсисом серцевому пошкодженню [59].

Лікувальні властивості екзосом з МСК на тлі гострих уражень печінки

Ураження печінки є поширеним ускладненням сепсису, яке сприяє патогенезу поліорганної дисфункції та передбачає несприятливі результати [60]. Дослідження на різних моделях захворювань печінки продемонстрували, що екзосоми з МСК можуть пригнічувати запальну реакцію, зменшувати апоптоз гепатоцитів і посилювати регенерацію печінки [22].

У дослідженні Cai J. та співавт. [61] встановлено, що екзосоми, отримані з МСК, полегшують гостре ушкодження печінки, пов'язане з сепсисом шляхом придушення MALAT1 через мікроРНК-26a-5p. MALAT1 є еволюційно консервативною довгою некодуючою РНК, яка бере участь у різних ракових і запальних захворюваннях. Повідомлялося, що MALAT1 сильно експресується у пацієнтів із сепсисом [61].

Крім того, гепатопротективна активність екзосом з МСК продемонстрована на цілій низці гострих уражень печінки, індукованих тетрахлорметаном, конканаваліном А та моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження печінки [22]. Yan Y. та співавт. [62] продемонстрували, що екзосоми з МСК сприяють відновленню печінкового оксидантного пошкодження шляхом доставки глутатіонпероксидази 1 (GPX1). Tan C.Y. та співавт. [63] підтвердили, що екзосоми з МСК здатні сприяти регенерації гепатоцитів шляхом індукції шляху IL-6/STAT3 та прогресування клітинного циклу. Крім того було виявлено, що білки в екзосомах з МСК, такі як перетворювач сигналу інтерлейкіну 6 (IL6ST), хемокиновий ліганд 2 (CXCL2) та фактор росту гепатоцитів (HGF) тощо, беруть участь у процесі регенерації печінки [22].

the term «thromboinflammation,» is critical in the pathogenesis of sepsis [50]. Today, thromboinflammation or «immunothrombosis» are considered interchangeable terms, indicating the dysregulation of the physiological antithrombotic and anti-inflammatory functions of endothelial cells, negatively impacting hemostasis and promoting thrombus formation in both micro- and macrovascular systems [51–53].

In a review by Laura Francus J. et al. [54], literature data were summarized to show that MSC-derived exosomes exhibit cardioprotective effects in myocardial infarction and diabetic septic cardiomyopathy. In the study by Wang X. et al. [55], it was demonstrated that MSC-derived exosomes containing miR-223 can prevent myocardial cell apoptosis and suppress the inflammatory response by inhibiting the NF-κB signaling pathway, which in turn can prevent sepsis-induced myocardial injury. Liu C. et al. [56] established that MSC-derived exosomes enriched with microRNA-146a-5p can promote cell proliferation and survival by regulating the expression of Myb-like protein 1, thereby protecting septic myocardial cells or tissues. Additionally, the delivery of miR-223-3p MSC-EVs can suppress sepsis-induced cardiac inflammation, pyroptosis, and myocardial dysfunction [57]. According to Li J. et al. [58], MSC-derived exosomes can also deliver circRTN4 to inhibit circRTN4 to inhibit cardiac fibrosis and inflammation through the miR-497-5p/mitsugumin 53 signaling axis, thus preventing sepsis-induced cardiac damage [59].

Therapeutic Properties of MSC-Derived Exosomes in Acute Liver Injuries

Liver injury is a common complication of sepsis, contributing to the pathogenesis of multiple organ dysfunction and implying unfavorable outcomes [60]. Studies on various liver disease models have demonstrated that MSC-derived exosomes can suppress the inflammatory response, reduce hepatocyte apoptosis, and enhance liver regeneration [22].

In the study by Cai J. et al. [61], it was established that MSC-derived exosomes alleviate sepsis-associated acute liver injury by suppressing MALAT1 through microRNA-26a-5p. MALAT1 is an evolutionarily conserved long non-coding RNA involved in various cancerous and inflammatory diseases. MALAT1 has been reported to be highly expressed in patients with sepsis [61].

Additionally, the hepatoprotective activity of MSC-derived exosomes has been demonstrated in a range of acute liver injury models induced by carbon tetrachloride, concanavalin A, and ischemia-reperfusion injury [22]. Yan Y. et al. [62] demonstrated that MSC-derived exosomes promote the recovery from liver oxidative damage by delivering glutathione peroxidase 1 (GPX1). Tan C.Y. et al. [63] confirmed that MSC-derived exosomes can promote hepatocyte regeneration by inducing the IL-6/STAT3 pathway and cell cycle progression. Furthermore, proteins in MSC-derived exosomes, such as interleukin-6 signal transducer (IL6ST), chemokine ligand 2 (CXCL2), and hepatocyte growth factor (HGF), among others, are involved in the liver regeneration process [22].

Роль ендогенних екзосом, як медіаторів імунної відповіді при сепсисі

Екзосоми, отримані як з імунних, так і з неімунних клітин, відіграють важливу роль в імунній регуляції, яка може сприяти розвитку патології багатьох захворювань через посередництво імунної стимуляції або пригнічення [64]. Імунна регуляція екзосомом може бути зумовлена передачею та презентацією антигенних пептидів, передачею сигналів cGAS-STING, індукованих ДНК у клітинах-реципієнтах, регуляцією експресії генів мікроРНК екзосомом та індукцією різних сигналів поверхневими лігандами екзосомом (наприклад PD-L1 і FasL) [65]. Привертає увагу, що екзосоми також забезпечують захист, подібний до вродженого імунітету, активно нейтралізуючи бактеріальні токсини [66].

Екзосоми беруть участь у презентації антигену [67] головним чином за допомогою таких трьох механізмів:

1) пряме представлення: екзосоми, отримані з дендритних клітин, які несуть комплекси МНС-пептид, коstimulatory, та адгезивні молекули, зв'язуються з Т-клітинами безпосередньо;

2) непряме представлення: екзосоми передають свої антигенні пептиди до молекул МНС реципієнтних антиген-презентуючих клітин;

3) захоплені екзосоми, які зберігаються на поверхні антиген-презентуючих клітин, представляють свої комплекси МНС-пептид безпосередньо Т-клітинам [64, 68].

Сироваткові екзосоми можуть сприяти диференціації, проліферації та хемотаксису Т-клітин за допомогою прозапальних цитокінів, GM-CSF і хемокінів окремо, водночас відіграючи протилежну роль через шлях PD1/PDL1. Крім того, екзосоми можуть послаблювати апоптоз Т-клітин через інгібування каспази, опосередковане miR-7-5p. Однак екзосоми також можуть індукувати апоптоз Т-клітин за допомогою сигнального шляху FasL/Fas. Крім того сироваткові екзосоми сприяють міграції макрофагів, проліферації та поляризації M1 через численні мікроРНК-опосередковані сигнальні шляхи. Екзосоми тромбоцитів викликають надмірне утворення NET через шлях аутофагії Akt/mTOR [69].

Низка досліджень показала, що екзосоми, отримані з активованих макрофагів, можуть впливати на імунну функцію інактивованих макрофагів через аутокринний і паракринний вплив. Крім того, екзосоми, отримані з макрофагів, також впливають на нейтрофіли, альвеолярні епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини і гепатоцити при сепсисі [69]. Крім того, екзосоми, що виділяються макрофагами людини, містять ферменти для біосинтезу лейкотрієнів (LTC4S, LTA4H, 5-LO), сприяють міграції гранулоцитів, а також сприяють адгезії запальних клітин при сепсисі шляхом посилення експресії ICAM-1 в альвеолярних епітеліальних клітинах [69, 70].

Моноцити, стимульовані запаленням та інфекцією, вивільняють екзосоми, що містять молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням мітохондрій (mt-DAMP), які зменшують хемотаксис і стерилізацію нейтрофілів через інгібування TLR9, опосередковане ендосомальним підкисленням [71]. Екзосоми, отримані з поліморфноядерних лейкоцитів (PMN), містять функціональний аннексин 1 (AnxA1), який є ендогенним протизапальним білком, що контролює активацію та транспортування запальних клітин [72].

The Role of Endogenous Exosomes as Mediators of Immune Response in Sepsis

Exosomes derived from both immune and non-immune cells play a significant role in immune regulation, which can contribute to the pathology of many diseases through mediation of immune stimulation or suppression [64]. The immune regulation by exosomes may be due to the transfer and presentation of antigenic peptides, cGAS-STING signaling in recipient cells induced by DNA transfer, regulation of gene expression by exosomal microRNAs, and the induction of various signals by surface ligands on exosomes (such as PD-L1 and FasL) [65]. Notably, exosomes also provide innate immunity-like protection by actively neutralizing bacterial toxins [66].

Exosomes are involved in antigen presentation [67]. They participate in antigen presentation primarily through three mechanisms:

1) direct presentation: exosomes derived from dendritic cells carrying MHC-peptide complexes, costimulatory, and adhesion molecules bind directly to T-cells;

2) indirect presentation: exosomes transfer their antigenic peptides to the MHC molecules of recipient antigen-presenting cells;

3) captured exosomes retained on the surface of antigen-presenting cells present their MHC-peptide complexes directly to T-cells [64, 68].

Serum exosomes can promote T-cell differentiation, proliferation, and chemotaxis through pro-inflammatory cytokines, GM-CSF, and chemokines, while also playing an opposing role via the PD1/PDL1 pathway. Additionally, exosomes can attenuate T-cell apoptosis through miR-7-5p-mediated caspase inhibition. However, exosomes can also induce T-cell apoptosis through the FasL/Fas signaling pathway. Moreover, serum exosomes promote macrophage migration, proliferation, and M1 polarization through various microRNA-mediated signaling pathways. Platelet-derived exosomes induce excessive NET formation via the Akt/mTOR autophagy pathway [69].

Several studies have shown that exosomes derived from activated macrophages can influence the immune function of inactivated macrophages through autocrine and paracrine effects. Furthermore, macrophage-derived exosomes also affect neutrophils, alveolar epithelial cells, endothelial cells, and hepatocytes in sepsis [69]. Additionally, human macrophage-derived exosomes contain enzymes for leukotriene biosynthesis (LTC4S, LTA4H, 5-LO), promote granulocyte migration, and enhance the adhesion of inflammatory cells in sepsis by increasing ICAM-1 expression in alveolar epithelial cells [69, 70].

Monocytes stimulated by inflammation and infection release exosomes containing mitochondrial damage-associated molecular patterns (mt-DAMPs), which reduce neutrophil chemotaxis and sterilization through endosomal acidification-mediated TLR9 inhibition [71]. Exosomes derived from polymorphonuclear leukocytes (PMNs) contain functional annexin 1 (AnxA1), an endogenous anti-inflammatory protein, controlling the activation and transport of inflammatory cells [72].

In summary, exosomes derived from antigen-presenting cells (dendritic cells, macrophages, and B-cells) primarily promote immune activation, including the activation, differentiation, maturation, and proliferation of

Узагальнюючи наведені відомості слід зазначити, що екзосоми, отримані з антигенпрезентуючих клітин (дендритних клітин, макрофагів і В-клітин), головним чином сприяють активації імунітету, включаючи сприяння активації, диференціації, дозріванню та проліферації імунних клітин, які допомагають вродженій та адаптивній імунній системі реагувати на вторгнення патогенів більшої ефективності. В той час як екзосоми, отримані з МСК, в основному виявляють імуносупресивну та протизапальну дію [67].

immune cells, thereby aiding the innate and adaptive immune systems in responding more effectively to pathogen invasion. In contrast, MSC-derived exosomes mainly exhibit immunosuppressive and anti-inflammatory effects [67].

ВИСНОВКИ

Низка досліджень продемонстрували, що секретом, отриманим з МСК, показав терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації МСК. Екзосоми, отримані як з імунних, так і з неімунних клітин, відіграють важливу роль в імунній регуляції, яка може сприяти розвитку патології багатьох захворювань через посередництво імунної стимуляції або пригнічення. Екзосоми, отримані з МСК, мають протективну активність при провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом.

CONCLUSIONS

A number of studies have demonstrated that the secretome derived from MSCs shows therapeutic effects similar to those observed after MSC transplantation. Exosomes derived from both immune and non-immune cells play a significant role in immune regulation, which can contribute to the pathology of many diseases through mediating immune stimulation or suppression. MSC-derived exosomes exhibit protective activity in major sepsis syndromes, including acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Srzić I., Neseck Adam V., Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clinica Croatica*. 2022. № 61(1). P. 67–72. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. № 315(8). P. 801–810. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
3. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R. et al. Global regional and national sepsis incidence and mortality 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020. № 395(10219). P. 200–211. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
4. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., Chang C.H., Elliott C.F., Xu Z. et al. Derivation Validation and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019. № 321(20). P. 2003–2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
5. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.C., Cai Q.L., Gao C. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms diagnosis and current treatment options. *Military Medical Research*. 2022. № 9(1). 56 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
6. Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., François B., Martin-Loeches I., Lipman J. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014. № 2(5). P. 380–386. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
7. Quaglia M., Fanelli V., Merlotti G., Costamagna A., Deregibus M.C., Marengo M. et al. Dual Role of Extracellular Vesicles in Sepsis-Associated Kidney and Lung Injury. *Biomedicines*. 2022. № 10(10). 2448 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102448>
8. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020. № 395(10219). P. 200–211. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
9. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. № 193(3). P. 259–272. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
10. McBride M.A., Patil T.K., Bohannon J.K., Hernandez A., Sherwood E.R., Patil N.K. Immune Checkpoints: Novel Therapeutic Targets to Attenuate Sepsis-Induced Immunosuppression. *Frontiers in Immunology*. 2021. № 11. 624272 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.624272>
11. Ramanathan R., Leavell P., Mays C., Duane T.M. Impact of Sepsis on Surgical Outcomes. *Surgical Infections*. 2015. № 16(4). P. 405–409. DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2014.063>

REFERENCES

1. Srzić I., Neseck Adam V., Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat*. 2022;61(1):67–72. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200–11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
4. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003–17. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
5. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis, and current treatment options. *Military Medical Research*. 2022;9(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
6. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(5):380–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
7. Quaglia M, Fanelli V, Merlotti G, Costamagna A, Deregibus MC, Marengo M et al. Dual role of extracellular vesicles in sepsis-associated kidney and lung injury. *Biomedicines*. 2022;10(10):2448. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102448>
8. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
9. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):259–72. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
10. McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, Hernandez A, Sherwood ER, Patil NK. Immune checkpoints: novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:624272. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.624272>
11. Ramanathan R, Leavell P, Mays C, Duane TM. Impact of sepsis on surgical outcomes. *Surgical Infections*. 2015;16(4):405–9. DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2014.063>

12. Gotur D.B. Sepsis in a Panorama: What the Cardiovascular Physician Should Know. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018. № 14(2). P. 89–100. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-89>
13. Prescott H.C., Osterholzer J.J., Langa K.M., Angus D.C., Iwashyna T.J. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2016. № 353. i2375 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2375>
14. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Journal of Clinical Investigation*. 2016. № 126(1). P. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI82224>
15. Niu R., Pan P., Li C., Luo B., Ma H., Hao H. et al. Bone mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles inhibit inflammation and ameliorate sepsis via delivery of microRNA-21a-5p. *Cytotherapy*. 2023. № 25(6). P.625–639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.02.002>
16. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past present and future. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. № 10(1). 68 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
17. Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Чиж М.О., Жученко П.С., Кошурба Ю.В. Безклітинні біологічні засоби: нові горизонти у лікуванні передчасно народжених дітей (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 8(136). С. 86–93. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.86>
18. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. № 18(9). 1852 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
19. Wang L., Tang Y., Tang J., Liu X., Zi S., Li S. et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles expressing osteoprotegerin attenuate sepsis-induced lung injury by suppressing the inflammatory response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. № 20(3). 505 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20030505>
20. Yates A.G., Pink R.C., Erdbrügger U., Siljander P.R., Dellar E.R., Pantazi P. et al. In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part I: Health and Normal Physiology: Part I: Health and Normal Physiology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022. № 11(1). e12151 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12151>
21. Yates A.G., Pink R.C., Erdbrügger U., Siljander P.R., Dellar E.R., Pantazi P. et al. In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part II: Pathology: Part II: Pathology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022. № 11(1). e12190 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12190>
22. Cheng Y., Cao X., Qin L. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy for Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020. № 11. 647 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00647>
23. Homma K., Bazhanov N., Hashimoto K., Shimizu M., Heathman T., Hao Q. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023. № 14. 1136964 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1136964>
24. Jafarinia M., Alsahebhosoul F., Salehi H., Eskandari N., Ganjalikhani-Hakemi M. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy. *Immunological Investigations*. 2020. № 49(7). P. 758–780. DOI: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1712416>
25. Liu F., Peng W., Chen J., Xu Z., Jiang R., Shao Q., Zhao N., Qian K. Exosomes Derived From Alveolar Epithelial Cells Promote Alveolar Macrophage Activation Mediated by miR-92a-3p in Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021. № 11. 646546 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646546>
26. Shaw T.D., McAuley D.F., O’Kane C.M. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2019. № 24(1). P. 29–41. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728214.2019.1591369>
27. Li H., Meng X., Liang X., Gao Y., Cai S. Administration of microparticles from blood of the lipopolysaccharide-treated rats serves to induce pathologic changes of acute respiratory distress syndrome. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2015. № 240(12). P. 1735–1741. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370215591830>
28. Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpennig A., McAuley D.F., O’Kane C.M., Krasnodembskaya A.D. Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. № 196(10). P. 1275–1286. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>
29. Chen W., Wang S., Xiang H., Liu J., Zhang Y., Zhou S. et al. Microvesicles derived from human Wharton’s Jelly mesenchymal stem cells ameliorate acute lung injury partly mediated by hepatocyte growth factor. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019. № 112. P. 114–122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.05.008>
30. Deng H., Wu L., Liu M., Zhu L., Chen Y., Zhou H. et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Attenuate LPS-Induced ARDS by Modulating Macrophage Polarization Through Inhibiting Glycolysis in Macrophages. *Shock*. 2020. № 54(6). P. 828–843. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001691>
31. Kaspi H., Semo J., Abramov N., Dekel C., Lindborg S., Kern R. et al. MSC-NTF (NurOwn®) exosomes: a novel therapeutic modality in the mouse LPS-induced ARDS model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021. № 12(1). 72 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02154-6>
12. Gotur DB. Sepsis in a panorama: what the cardiovascular physician should know. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018;14(2):89–100. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-89>
13. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2016;353. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2375>
14. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(1):23–31. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI82224>
15. Niu R, Pan P, Li C, Luo B, Ma H, Hao H et al. Bone mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles inhibit inflammation and ameliorate sepsis via delivery of microRNA-21a-5p. *Cytotherapy*. 2023;25(6):625–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.02.002>
16. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
17. Hladkykh FV, Koshurba IV, Chizh MO, Zhuchenko PS, Koshurba YuV. Cell-free biological agents: new horizons in the treatment of premature babies (literature review). *Modern pediatrics. Ukraine*. 2023;8(136):86–93. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.86>
18. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1852. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
19. Wang L, Tang Y, Tang J, Liu X, Zi S, Li S et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles expressing osteoprotegerin attenuate sepsis-induced lung injury by suppressing the inflammatory response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):505. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20030505>
20. Yates AG, Pink RC, Erdbrügger U, Siljander PR, Dellar ER, Pantazi P, et al. In sickness and in health: the functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part I: Health and Normal Physiology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022;11(1). DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12151>
21. Yates AG, Pink RC, Erdbrügger U, Siljander PR, Dellar ER, Pantazi P, et al. In sickness and in health: the functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part II: Pathology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022;11(1): e12190. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12190>
22. Cheng Y, Cao X, Qin L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel cell-free therapy for sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:647. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00647>
23. Homma K, Bazhanov N, Hashimoto K, Shimizu M, Heathman TR, Hao Q et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1136964. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1136964>
24. Jafarinia M, Alsahebhosoul F, Salehi H, Eskandari N, Ganjalikhani-Hakemi M. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel cell-free therapy. *Immunological Investigations*. 2020;49(7):758–80. DOI: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1712416>
25. Liu F, Peng W, Chen J, Xu Z, Jiang R, Shao Q, Zhao N, Qian K. Exosomes derived from alveolar epithelial cells promote alveolar macrophage activation mediated by miR-92a-3p in sepsis-induced acute lung injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:646546. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646546>
26. Shaw TD, McAuley DF, O’Kane CM. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2019;24(1):29–41. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728214.2019.1591369>
27. Li H, Meng X, Liang X, Gao Y, Cai S. Administration of microparticles from blood of the lipopolysaccharide-treated rats serves to induce pathologic changes of acute respiratory distress syndrome. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2015;240(12):1735–1741. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370215591830>
28. Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, Kissenpennig A, McAuley DF, O’Kane CM, Krasnodembskaya AD. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(10):1275–86. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>
29. Chen W, Wang S, Xiang H, Liu J, Zhang Y, Zhou S et al. Microvesicles derived from human Wharton’s Jelly mesenchymal stem cells ameliorate acute lung injury partly mediated by hepatocyte growth factor. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019;112:114–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.05.008>
30. Deng H, Wu L, Liu M, Zhu L, Chen Y, Zhou H et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate LPS-induced ARDS by modulating macrophage polarization through inhibiting glycolysis in macrophages. *Shock*. 2020;54(6):828–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001691>
31. Kaspi H, Semo J, Abramov N, Dekel C, Lindborg S, Kern R et al. MSC-NTF (NurOwn®) exosomes: a novel therapeutic modality in the mouse LPS-induced ARDS model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(1):72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02154-6>

32. Mao G.C., Gong C.C., Wang Z., Sun M.X., Pei Z.P., Meng W.Q. et al. BMSC-derived exosomes ameliorate sulfur mustard-induced acute lung injury by regulating the GPRC5A-YAP axis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021. № 42(12). P. 2082–2093. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00625-4>
33. Monsel A., Zhu Y.G., Gennai S., Hao Q., Hu S., Roubly J.J. et al. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cell-derived Microvesicles in Severe Pneumonia in Mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. № 192(3). P. 324–336. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1765OC>
34. Wei X., Yi X., Lv H., Sui X., Lu P., Li L., An Y., Yang Y., Yi H., Chen G. MicroRNA-377-3p released by mesenchymal stem cell exosomes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting RPTOR to induce autophagy. *Cell Death & Disease*. 2020. № 11(8). 657 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02857-4>
35. Park J., Kim S., Lim H., Liu A., Hu S., Lee J. et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe E. coli pneumonia. *Thorax*. 2019. № 74(1). P. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211576>
36. Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells and Development*. 2020. № 29(12). P. 747–754. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
37. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart Lung Vessel*. 2015. № 7(1). P. 64–73
38. Gatti S., Bruno S., Derogibus M.C., Sordi A., Cantaluppi V., Tetta C., Camussi G. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. № 26(5). P. 1474–1483. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr015>
39. Zou X., Gu D., Xing X., Cheng Z., Gong D., Zhang G., Zhu Y. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats. *American Journal of Translational Research*. 2016. № 8(10). P. 4289–4299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.061>
40. Lin K.C., Yip H.K., Shao P.L., Wu S.C., Chen K.H., Chen Y.T. et al. Combination of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*. 2016. № 216. P. 173–185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.061>
41. Fatima F., Ekstrom K., Nazarenko I., Maugeri M., Valadi H., Hill A.F. et al. Non-coding RNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Deciphering Regulatory Roles in Stem Cell Potency, Inflammatory Resolve, and Tissue Regeneration. *Frontiers in Genetics*. 2017. № 8. 161 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00161>
42. Kaushal G.P., Shah S.V. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney International*. 2016. № 89(4). P. 779–791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.021>
43. Grange C., Skovronova R., Marabese F., Bussolati B. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles and Kidney Regeneration. *Cells*. 2019. № 8(10). 1240 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101240>
44. Maccario R., Podestà M., Moretta A., Cometa A., Comoli P., Montagna D. et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica*. 2005. № 90(4). P. 516–525.
45. Zou X., Gu D., Zhang G., Zhong L., Cheng Z., Liu G., Zhu Y. NK Cell Regulatory Property is Involved in the Protective Role of MSC-Derived Extracellular Vesicles in Renal Ischemic Reperfusion Injury. *Human Gene Therapy*. 2016. № 27(11). P. 926–935. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2016.057>
46. He Z., Wang H., Yue L. Endothelial progenitor cells-secreted extracellular vesicles containing microRNA-93-5p confer protection against sepsis-induced acute kidney injury via the KDM6B/H3K27me3/TNF- α axis. *Experimental Cell Research*. 2020. № 395(2). 112173 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112173>
47. Gao F., Zuo B., Wang Y., Li S., Yang J., Sun D. Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway. *Life Sciences*. 2020. № 255. 117719 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117719>
48. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Military Medicine Research*. 2016. № 3. 30 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>
49. Hochstadt A., Meroz Y., Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011. № 25(3). P. 526–535. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.11.026>
50. Iba T., Levi M., Levy J.H. Intracellular communication and immunothrombosis in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. № 20(11). P. 2475–2484. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15852>
51. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019. № 133(9). P. 906–918. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>
32. Mao GC, Gong CC, Wang Z, Sun MX, Pei ZP, Meng WQ et al. BMSC-derived exosomes ameliorate sulfur mustard-induced acute lung injury by regulating the GPRC5A-YAP axis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021;42(12):2082–93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00625-4>
33. Monsel A, Zhu YG, Gennai S, Hao Q, Hu S, Roubly JJ et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(3):324–36. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1765OC>
34. Wei X, Yi X, Lv H, Sui X, Lu P, Li L, An Y, Yang Y, Yi H, Chen G. MicroRNA-377-3p released by mesenchymal stem cell exosomes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting RPTOR to induce autophagy. *Cell Death & Disease*. 2020;11(8):657. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02857-4>
35. Park J, Kim S, Lim H, Liu A, Hu S, Lee J et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe E. coli pneumonia. *Thorax*. 2019;74(1):43–50. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211576>
36. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells and Development*. 2020;29(12):747–54. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
37. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(1):64–73.
38. Gatti S, Bruno S, Derogibus MC, Sordi A, Cantaluppi V, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(5):1474–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr015>
39. Zou X, Gu D, Xing X, Cheng Z, Gong D, Zhang G, Zhu Y. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats. *American Journal of Translational Research*. 2016;8(10):4289–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.061>
40. Lin KC, Yip HK, Shao PL, Wu SC, Chen KH, Chen YT et al. Combination of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*. 2016;216:173–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.061>
41. Fatima F, Ekstrom K, Nazarenko I, Maugeri M, Valadi H, Hill AF, et al. Non-coding RNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Deciphering Regulatory Roles in Stem Cell Potency, Inflammatory Resolve, and Tissue Regeneration. *Frontiers in Genetics*. 2017;8:161. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00161>
42. Kaushal GP, Shah SV. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney International*. 2016;89(4):779–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.021>
43. Grange C, Skovronova R, Marabese F, Bussolati B. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles and Kidney Regeneration. *Cells*. 2019;8(10):1240. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101240>
44. Maccario R, Podestà M, Moretta A, Cometa A, Comoli P, Montagna D, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica*. 2005;90(4):516–25.
45. Zou X, Gu D, Zhang G, Zhong L, Cheng Z, Liu G, Zhu Y. NK Cell Regulatory Property is Involved in the Protective Role of MSC-Derived Extracellular Vesicles in Renal Ischemic Reperfusion Injury. *Human Gene Therapy*. 2016;27(11):926–35. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2016.057>
46. He Z, Wang H, Yue L. Endothelial progenitor cells-secreted extracellular vesicles containing microRNA-93-5p confer protection against sepsis-induced acute kidney injury via the KDM6B/H3K27me3/TNF- α axis. *Experimental Cell Research*. 2020;395(2):112173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112173>
47. Gao F, Zuo B, Wang Y, Li S, Yang J, Sun D. Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway. *Life Sciences*. 2020;255:117719. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117719>
48. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Military Medical Research*. 2016;3:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>
49. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011;25(3):526–35. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.11.026>
50. Iba T, Levi M, Levy JH. Intracellular communication and immunothrombosis in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(11):2475–84. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15852>
51. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–18. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>

52. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassel B.W. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021. № 21(5). P. 319–329. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
53. Schiavello M., Vizio B., Bosco O., Pivetta E., Mariano F., Montrucchio G., Lupia E. Extracellular Vesicles: New Players in the Mechanisms of Sepsis- and COVID-19-Related Thromboinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. № 24(3). 1920 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24031920>
54. Laura Francés J., Pagiatakis C., Di Mauro V., Climent M. Therapeutic Potential of EVs: Targeting Cardiovascular Diseases. *Biomedicines*. 2023. № 11(7). 1907 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071907>
55. Wang X., Gu H., Qin D., Yang L., Huang W., Essandoh K. et al. Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Scientific Reports*. 2015. № 5. 13721 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13721>
56. Liu C., Xue J., Xu B., Zhang A., Qin L., Liu J., Yang Y. Exosomes Derived from miR-146a-5p-Enriched Mesenchymal Stem Cells Protect the Cardiomyocytes and Myocardial Tissues in the Polymicrobial Sepsis through Regulating MYBL1. *Stem Cells International*. 2021. № 2021. 1530445 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1530445>
57. Pan L., Yan B., Zhang J., Zhao P., Jing Y., Yu J. et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles-shuttled microRNA-223-3p suppress lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation, pyroptosis, and dysfunction. *International Immunopharmacology*. 2022. № 110. 108910 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108910>
58. Li J., Jiang R., Hou Y., Lin A. Mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent sepsis-induced myocardial injury by a CircRTN4/miR-497-5p/MG53 pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022. № 618. P. 133–140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.094>
59. Pan L.F., Niu Z.Q., Ren S., Pei H.H., Gao Y.X., Feng H., Sun J.L., Zhang Z.L. Could extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells be a potential therapy for acute pancreatitis-induced cardiac injury? *World Journal of Stem Cells*. 2023. № 15(7). P. 654–664. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v15.i7.654>
60. Kramer L., Jordan B., Druml W., Bauer P., Metnitz P.G; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*. 2007. № 35(4). P. 1099–1104. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0>
61. Cai J., Tang D., Hao X., Liu E., Li W., Shi J. Mesenchymal stem cell-derived exosome alleviates sepsis-associated acute liver injury by suppressing MALAT1 through microRNA-26a-5p: an innovative immunopharmacological intervention and therapeutic approach for sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023. № 14. 1157793 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1157793>
62. Yan Y., Jiang W., Tan Y., Zou S., Zhang H., Mao F. et al. hucMSC Exosome-Derived GPX1 Is Required for the Recovery of Hepatic Oxidant Injury. *Molecular Therapy*. 2017. № 25(2). P. 465–479. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.11.019>
63. Tan C.Y., Lai R.C., Wong W., Dan Y.Y., Lim S.K., Ho H.K. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014. № 5(3). 76 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/scrt465>
64. Robbins P.D., Morelli A.E. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nature Reviews Immunology*. 2014. № 14(3). P. 195–208. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3622>
65. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020. № 367(6478). eaau6977 p. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
66. Keller M.D., Ching K.L., Liang F.X., Dhabaria A., Tam K., Ueberheide B.M. et al. Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins. *Nature*. 2020. № 579(7798). P. 260–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2066-6>
67. Qiu P., Zhou J., Zhang J., Dong Y., Liu Y. Exosome: The Regulator of the Immune System in Sepsis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. № 12. 671164 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671164>
68. Tung S.L., Boardman D.A., Sen M., Letizia M., Peng Q., Cianci N. et al. Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function. *Scientific Reports*. 2018. № 8(1). 6065 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24531-8>
69. Esser J., Gehrmann U., D’Alexandri F.L., Hidalgo-Estévez A.M., Wheelock C.E., Scheynius A. et al. Exosomes from human macrophages and dendritic cells contain enzymes for leukotriene biosynthesis and promote granulocyte migration. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. № 126(5). P. 1032–1040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.039>
70. Lee H.D., Kim Y.H., Kim D.S. Exosomes derived from human macrophages suppress endothelial cell migration by controlling integrin trafficking. *European Journal of Immunology*. 2014. № 44(4). P. 1156–1159. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201343660>
71. Konecna B., Park J., Kwon W.Y., Vlkova B., Zhang Q., Huang W. et al. Monocyte exocytosis of mitochondrial danger-associated molecular patterns in sepsis suppresses neutrophil chemotaxis. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021. № 90(1). P. 46–53. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002973>
52. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon DL., Van Tassel BW et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(5):319–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
53. Schiavello M, Vizio B, Bosco O, Pivetta E, Mariano F, Montrucchio G, Lupia E. Extracellular Vesicles: New Players in the Mechanisms of Sepsis- and COVID-19-Related Thromboinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):1920. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24031920>
54. Laura Francés J, Pagiatakis C, Di Mauro V, Climent M. Therapeutic Potential of EVs: Targeting Cardiovascular Diseases. *Biomedicines*. 2023;11(7):1907. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071907>
55. Wang X, Gu H, Qin D, Yang L, Huang W, Essandoh K et al. Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Scientific Reports*. 2015;5:13721. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13721>
56. Liu C, Xue J, Xu B, Zhang A, Qin L, Liu J, Yang Y. Exosomes Derived from miR-146a-5p-Enriched Mesenchymal Stem Cells Protect the Cardiomyocytes and Myocardial Tissues in the Polymicrobial Sepsis through Regulating MYBL1. *Stem Cells International*. 2021;2021:1530445. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1530445>
57. Pan L, Yan B, Zhang J, Zhao P, Jing Y, Yu J et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles-shuttled microRNA-223-3p suppress lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation, pyroptosis, and dysfunction. *International Immunopharmacology*. 2022;110:108910. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108910>
58. Li J, Jiang R, Hou Y, Lin A. Mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent sepsis-induced myocardial injury by a CircRTN4/miR-497-5p/MG53 pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022;618:133–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.094>
59. Pan LF, Niu ZQ, Ren S, Pei HH, Gao YX, Feng H, Sun JL, Zhang ZL. Could extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells be a potential therapy for acute pancreatitis-induced cardiac injury? *World Journal of Stem Cells*. 2023;15(7):654–64. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v15.i7.654>
60. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*. 2007;35(4):1099–104. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0>
61. Cai J, Tang D, Hao X, Liu E, Li W, Shi J. Mesenchymal stem cell-derived exosome alleviates sepsis-associated acute liver injury by suppressing MALAT1 through microRNA-26a-5p: an innovative immunopharmacological intervention and therapeutic approach for sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1157793. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1157793>
62. Yan Y, Jiang W, Tan Y, Zou S, Zhang H, Mao F, et al. hucMSC Exosome-Derived GPX1 Is Required for the Recovery of Hepatic Oxidant Injury. *Molecular Therapy*. 2017;25(2):465–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.11.019>
63. Tan CY, Lai RC, Wong W, Dan YY, Lim SK, Ho HK. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014;5(3):76. DOI: <https://doi.org/10.1186/scrt465>
64. Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(3):195–208. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3622>
65. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
66. Keller MD, Ching KL, Liang FX, Dhabaria A, Tam K, Ueberheide BM et al. Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins. *Nature*. 2020;579(7798):260–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2066-6>
67. Qiu P, Zhou J, Zhang J, Dong Y, Liu Y. Exosome: The Regulator of the Immune System in Sepsis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:671164. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671164>
68. Tung SL, Boardman DA, Sen M, Letizia M, Peng Q, Cianci N et al. Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6065. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24531-8>
69. Esser J, Gehrmann U, D’Alexandri FL, Hidalgo-Estévez AM, Wheelock CE, Scheynius A et al. Exosomes from human macrophages and dendritic cells contain enzymes for leukotriene biosynthesis and promote granulocyte migration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(5):1032–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.039>
70. Lee HD, Kim YH, Kim DS. Exosomes derived from human macrophages suppress endothelial cell migration by controlling integrin trafficking. *European Journal of Immunology*. 2014;44(4):1156–69. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201343660>
71. Konecna B, Park J, Kwon WY, Vlkova B, Zhang Q, Huang W et al. Monocyte exocytosis of mitochondrial danger-associated molecular patterns in sepsis suppresses neutrophil chemotaxis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021;90(1):46–53. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002973>

72. Senchenkova E.Y., Ansari J., Becker F., Vital S.A., Al-Yafeai Z., Sparkenbaugh E.M. et al. Novel Role for the AnxA1-Fpr2/ALX Signaling Axis as a Key Regulator of Platelet Function to Promote Resolution of Inflammation. *Circulation*. 2019. № 140(4). P. 319–335. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039345>

72. Senchenkova EY, Ansari J, Becker F, Vital SA, Al-Yafeai Z, Sparkenbaugh EM et al. Novel Role for the AnxA1-Fpr2/ALX Signaling Axis as a Key Regulator of Platelet Function to Promote Resolution of Inflammation. *Circulation*. 2019;140(4):319–35. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039345>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Дані огляду літератури слугують підґрунтям проведення поглиблених експериментальних та, у майбутньому, клінічних досліджень протективних властивостей екзосом, отриманої з МСК, при гострому ураженні легень, ушкодженні нирок, серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом.

The data from the literature review provide a foundation for conducting more in-depth experimental and, in the future, clinical studies on the protective properties of MSC-derived exosomes in acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Робота виконана без фінансової підтримки.

This work was carried out without financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Матвієнко Марія Сергіївна – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: maria.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (057) 705-12-36

Внесок автора: ідея огляду, підбір літературних джерел, редагування статті.

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: fedir.hladykykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: підбір літературних джерел, узагальнення та написання тексту статті.

Олексюк Ольга Богданівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри громадського здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України; вул. Зелена, буд. 12, м. Львів, Україна, 79010;

e-mail: o_oleksuk@ukr.net
моб.: +380 (95) 324-19-97

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у написанні тексту статті.

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine» (Candidate of Medical Sciences), Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: maria.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 705-12-36

Author's contribution: research concept and design, data collection, writing an article, article editing.

Hladykykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine" (Candidate of Medical Sciences), Senior Research fellow of the Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: fedir.hladykykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: selection of literary sources, generalization and writing of the text of the article.

Oleksiuk Olha Bohdanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health of Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 12 Zelena Str., Lviv, Ukraine, 79010;

e-mail: o_oleksuk@ukr.net
tel.: +380 (95) 324-19-97

Author's contribution: selection of literary sources, participation in writing the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
11.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
20.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024