



Обзор

© CC BY 4.0

УДК 576.3/.7+57.085.23+577.1/2

<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.14.44.006>

Создание продуктов на основе внеклеточных везикул из мезенхимальных стволовых клеток

Родион Владимирович Кораблев¹, Андрей Глебович Васильев¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1,5},
Татьяна Викторовна Брус¹, Александра Юрьевна Пырх¹, Анна Евгеньевна Куртукова¹, Юлиан Рэммович Рыжов²,
Юлия Александровна Таминкина³, Заур Келбалиевич Эмиргаяев⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «Транс-Технологии», 192148, г. Санкт-Петербург, Железнодорожный пр., д. 40, литера А, Российская Федерация

⁴ Городская больница Святой преподобной мученицы Елизаветы, 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, Российская Федерация

⁵ Институт экспериментальной медицины, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Для цитирования: Кораблев Р.В., Васильев А.Г., Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Пырх А.Ю., Куртукова А.Е., Рыжов Ю.Р., Таминкина Ю.А., Эмиргаяев З.К. Создание продуктов на основе внеклеточных везикул из мезенхимальных стволовых клеток. *Российские биомедицинские исследования*. 2026;11(1):54–66. <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.14.44.006>.

Поступила: 08.12.2025

Одобрена: 28.01.2026

Принята к печати: 27.03.2026

Автор для**корреспонденции:**

Родион Владимирович

Кораблев.

E-mail:

rodion.korablev@gmail.com

Резюме. Мезенхимальные стволовые клетки, а также продукты на их основе являются эффективным инструментом в лечении ряда заболеваний благодаря влиянию на процесс репарации тканей. В последние годы накапливается все больше данных о том, что терапевтический эффект мезенхимальных стволовых клеток реализуется не самими клетками, а их секретом. Секретом представляет собой комбинацию везикулярной и неvesикулярной фракции, которую секретируют клетки, в том числе мезенхимальные стволовые клетки. Доклинические исследования с использованием моделей заболеваний *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали многообещающие результаты применения малых внеклеточных везикул, выделенных из стволовых клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки: снижение окислительного стресса, усиление пролиферации, выживаемости и дифференцировки клеток, угнетение воспаления, что способствует регенерации в очаге повреждения. Изоляция везикулярной фракции мезенхимальных стволовых клеток служит отправной точкой для производства продуктов на ее основе. Однако путь от идеи до регистрации подобных продуктов сопряжен с массой сложностей. При этом терапевтическая стратегия, позволяющая добиться эффектов клеточной терапии, не прибегая к трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, обеспечивает ряд преимуществ. Цель данного обзора — подчеркнуть множество факторов, обуславливающих высокую вариабельность везикулярной фракции, получаемую из мезенхимальных стволовых клеток, сложности разработки бесклеточных продуктов, а также необходимость создания стандартизованных протоколов получения и оценки малых внеклеточных везикул.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, секретом мезенхимальных стволовых клеток, внеклеточные везикулы, экзосомы, продукты на основе внеклеточных везикул

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

© Коллектив авторов, 2026



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.14.44.006>

Constructing products based on extracellular vesicles obtained from mesenchymal stem cells

Rodion V. Korablev¹, Andrei G. Vasiliev¹, Sarng S. Pyurveev^{1,5}, Tatyana V. Brus¹, Alexandra Yu. Pyrkh¹, Anna E. Kurtukova¹, Yulian R. Ryzhov², Yulia A. Taminkina³, Zaur K. Emirgaev⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, 3 Mendelevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

³ Trans-Tehnologies LTD, 40A, Zheleznodorozhny ave., Saint Petersburg, 192178, Russian Federation

⁴ City Hospital of Saint Holy Martyr Elizabeth, 14 Vavilovskiy str., Saint Petersburg, 195257, Russian Federation

⁵ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

For citation: Korablev R.V., Vasiliev A.G., Pyurveev S.S., Brus T.V., Pyrkh A.Yu., Kurtukova A.E., Ryzhov Yu.R., Taminkina Yu.A., Emirgaev Z.K. Constructing products based on extracellular vesicles obtained from mesenchymal stem cells. *Russian Biomedical Research*. 2026;11(1):54–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.14.44.006>.

Received: 08.12.2025

Revised: 28.01.2026

Accepted: 27.03.2026

Corresponding author:

Rodion V. Korablev.

E-mail:

rodion.korablev@gmail.com

Abstract. Mesenchymal stem cells and products based on it are an effective means of treating diseases due to their proven effect on the tissue reparation. In recent years, large amount of data has accumulated showing that the therapeutic effect of mesenchymal stem cells is realized not by the cells themselves, but by its secretome. Preclinical studies using *in vitro* and *in vivo* disease models have demonstrated promising results with small extracellular vesicles derived from stem cells, including mesenchymal stem cells: reduction of oxidative stress, increased proliferation, survival and differentiation of cells, suppression of inflammation, which promotes regeneration at the site of damage. Isolation of the vesicular fraction of mesenchymal stem cells is the starting point for the production of products based on it. However, the path from the idea to the registration of such products is associated with many difficulties. A therapeutic strategy that allows achieving the effects of cell therapy without mesenchymal stem cells transplantation offers a number of advantages. The aim of this review is to highlight the multiple factors that contribute to the high variability of the vesicular fraction obtained from mesenchymal stem cells, the challenges of developing cell-free products, and the need for standardized protocols for the production and evaluation of extracellular vesicles.

Keywords: mesenchymal stem cells, mesenchymal stem cell secretome, extracellular vesicles, exosomes, extracellular vesicle-based products

© 2026 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ВВЕДЕНИЕ

Мультипотентные стволовые клетки (МСК) и продукты на их основе открывают новые возможности в области биотехнологий и регенеративной медицины. МСК могут дифференцироваться в остеогенном, адипогенном и хондрогенном направлениях, экспрессируют ряд поверхностных маркеров (CD105, CD73, CD90) и способны к адгезии к специализированному пластику при стандартных условиях культивирования (рис. 1) [1].

Терапевтическое применение МСК широко исследуется: по состоянию на август 2025 г., по данным Национального института здравоохранения США (<https://clinicaltrials.gov>), проведено в общей сложности более 1300 исследований. Тем не менее остается множество нерешенных вопросов, в связи с чем количество зарегистрированных клеточных продуктов, содержащих МСК, составляет на данный момент 12, при этом Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило лишь 1.

С момента открытия МСК Фриденштейном в 1970-х годах [2] до начала 2000-х годов считали, что эффекты МСК обусловлены контактно-зависимой передачей сигналов другим клеткам, а также их скоплением в поврежденных участках, основанном на способности МСК к мультипотентной дифференцировке [3]. Эту концепцию стали пересматривать после публикации Гнесчи, обнаружившего, что МСК опосредуют свои эффекты секрецией и высвобождением трофических молекул [4]. При этом анализ трекинга МСК после системного введения показал, что МСК (и стволовые клетки в целом) не становятся частью поврежденного участка. В последнее время накапливается все больше сведений, что основным механизмом действия МСК является паракринный эффект ввиду выделения ими биологически активных молекул, ныне известных как секретом. За последние два десятилетия научный интерес к секретому клеток (в особенности к везикулярной фракции) резко возрос.

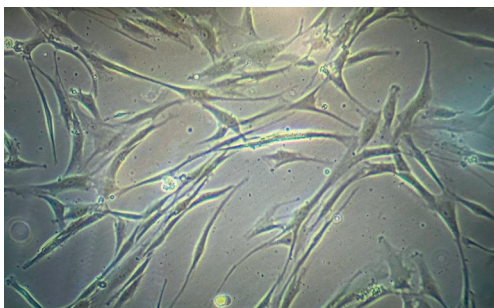


Рис. 1. Мезенхимальные стволовые клетки (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 1. Mesenchymal stem cells (the figure is prepared by the authors)

Изучение состава секретомы открывает новые аспекты межклеточных коммуникаций, определяющих множество биологических процессов — как физиологических, так и патологических. Состав секретомы отражает состояние секретирующей его клетки, что уже применяют с целью диагностики заболеваний, оценки прогноза и детального изучения патогенеза. Активно разрабатываются стратегии доставки лекарств целевым клеткам при помощи везикулярной фракции секретомы с высокой специфичностью и эффективностью.

СОСТАВ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

Секретом клетки описан как сложная смесь продуктов, выделяемых практически всеми клетками организма в виде везикулярной и невезикулярной фракций (рис. 2) [5].

Везикулярная фракция состоит из везикул, которые классифицируют в зависимости от их размера. Согласно рекомендациям Международного общества внеклеточных везикул (International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) от 7 февраля 2024 г., термин «внеклеточные везикулы» применяют к частицам, высвобождаемым из клеток и ограниченным билипидным слоем, которые не могут реплицироваться самостоятельно (то есть не содержат функционального ядра) [6]. При этом ISEV рекомендует не использовать термины «экзосомы» и «эктосомы», основанные на биогенезе, хотя они удобны для практического применения, но допускает использование терминов «малые (менее 200 нм) внеклеточные везикулы» (MBV) и «большие (более 200 нм) внеклеточные везикулы» (BBV), при этом определение размера зависит от конкретной диагностической методики. В многочисленных научных публикациях внеклеточные везикулы классифицированы в зависимости от способа биогенеза и высвобождения: экзомы (<50 нм), экзосомы (30–150 нм), микровезикулы (100–1000 нм), апоптотические тельца (1000–5000 нм), миграсомы (500–3000 нм) и онкосомы (1000–10000 нм) [7].

Невезикулярные внеклеточные частицы (non-vesicular extracellular particles, NVEP) представляют собой все частицы клеточного происхождения одного или нескольких молекулярных классов при условии, что не образуется разграничивающей билипидной мембраны [6]. При этом невезикулярные внеклеточные частицы могут быть значительно меньше по размеру, чем внеклеточные везикулы, что затрудняет их обнаружение, а методы выделения секретомы МСК могут приводить к совместной изоляции везикулярной и невезикулярной фракции [8]. Наиболее часто встречаемые компоненты невезикулярной фракции секретомы МСК представлены в табл. 1.

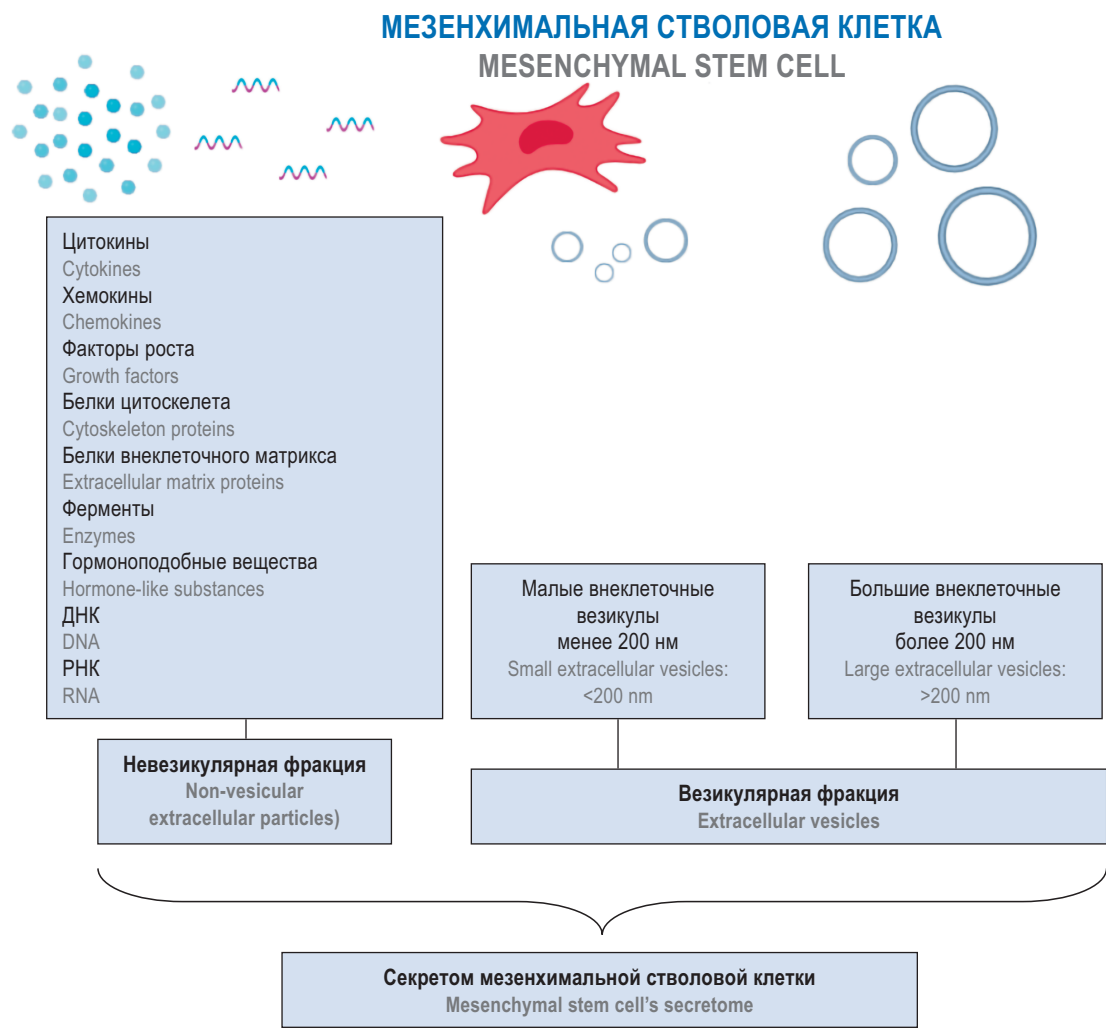


Рис. 2. Секретом мезенхимальной стволовой клетки (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 2. Mesenchymal stem cell's secretome (the figure is prepared by the authors)

Таблица 1

Наиболее часто встречаемые компоненты невезикулярной фракции секрета мезенхимальных стволовых клеток

Table 1

The most frequently encountered components of the non-vesicular fraction of the mesenchymal stem cells secretome

Компоненты невезикулярной фракции секрета мезенхимальных стволовых клеток Components of the non-vesicular fraction of the mesenchymal stem cells secretome	Примеры Examples	Источник данных Data source
Цитокины Cytokines	IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13	[8, 9]
Хемокины Chemokines	• Фактор стволовых клеток (SDF-1) Stem cell factor (SDF-1); • белок-хемоаттрактант моноцитов (MCP1) Monocyte chemoattractant protein (MCP1); • хемокиновый лиганд мотива 12 (CXCL12) Chemokine ligand 12 motif (CXCL12); • субъединица 8 полипептида 1, содержащего шаперонин (CCT8) Subunit 8 of polypeptide 1 containing chaperonin (CCT8); • макрофагальный воспалительный белок 1-бета (MIP-1B) Macrophage inflammatory protein 1-beta (MIP-1B)	[8]



Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Компоненты неvesикулярной фракции секретома мезенхимальных стволовых клеток Components of the non-vesicular fraction of the mesenchymal stem cells secretome	Примеры Examples	Источник данных Data source
Факторы роста Growth factors	• Фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) Fibroblast growth factor 2 (FGF-2); • гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF); • фактор роста гепатоцитов (HGF) Hepatocyte growth factor (HGF); • субъединица А тромбоцитарного фактора роста (PDGF-1) Platelet-derived growth factor subunit A (PDGF-1); • трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) Transforming growth factor beta (TGF-β)	[8]
Белки цитоскелета Cytoskeletal proteins	• Актин α2 (ACTA2), актин β (ACTB), α-актин сердечной мышцы (ACTC1) Actin α2 (ACTA2), actin β (ACTB), cardiac α-actin (ACTC1)	[10]
Белки внеклеточного матрикса Extracellular matrix proteins	• Фибриллин (FBN1), бета-цепь фибриногена (FGB) Fibrillin (FBN1), fibrinogen beta chain (FGB)	[10]
Ферменты Enzymes	• Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа индоламин 2 (GAPDH); супероксиддисмутаза (SOD) Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase indoleamine 2 (GAPDH); superoxide dismutase (SOD)	[8]
Гормоноподобные вещества Hormone-like substances	• Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)	[8]

Таблица составлена авторами
The table is prepared by the authors.

Наиболее часто встречаемые компоненты везикулярной фракции секретома МСК отражены в табл. 2.

MBV, выделенные из МСК, обладают теми же поверхностными маркерами, что и сами МСК: CD29, CD44, CD73, CD90, CD105 [14]. Данные маркеры можно обнаружить с помощью различных методов, включая проточную цитометрию и вестерн-блоттинг.

MBV широко представлены в биологических жидкостях, таких как слюна, моча, грудное молоко, ликвор, плазма или сыворотка крови [15]. Содержание MBV в различных биологических жидкостях варьирует, но концентрация MBV в 1 мл плазмы крови достигает 10^{10} [16]. Идентифицированные компоненты MBV включают около 10 000 белков, 3500 РНК, 3000 микроРНК и 1000 липидов [17].

Учитывая, что MBV сохраняют сигнатуру «родительских» клеток, с одной стороны, определение их состава в плазме крови имеет существенное диагностическое и прогностическое значение, с другой — состав всех MBV плазмы крови крайне гетерогенен ввиду разнообразия MBV в плазме крови, выделяемых клетками большинства тканей. При этом изучение состава MBV может существенно расширить представление о патогенезе заболеваний и послужить отправной точкой для разработки новых лекарственных

средств на основе MBV для терапии заболеваний или вакцинации [18].

Специфический белковый и РНК-набор MBV МСК варьирует в зависимости от источника МСК и условий их культивирования [19, 20]. Условия культивирования, такие как гипоксия и стимуляция цитокинами, могут изменять состав MBV и оказываемый эффект. Гипоксия повышает секрецию проангиогенных факторов МСК и выделяемых ими MBV, улучшая неоваскуляризацию и восстановление костной ткани [21]. Метод культивации с рапамицином и ограничением факторов роста увеличивает высвобождение MBV [22]. Такие факторы, как возраст донора, его состояние здоровья, метод получения МСК, будут обуславливать различный состав MBV [23]. Например, MBV МСК жировой ткани, полученной путем иссечения в ходе хирургического вмешательства и липоаспирации, обладают различными характеристиками, при этом различия в профиле микроРНК наблюдаются даже при выделении одним методом, но из разных анатомических зон [24]. Возрастные изменения донорских клеток будут отражаться на качестве выделяемых MBV, ограничивая их противовоспалительный и регенераторный потенциал [25].

Все большее внимание исследователей привлекает фракция нуклеиновых кислот MBV. В ряде



Таблица 2

Наиболее часто встречаемые компоненты везикулярной фракции секретомы мезенхимальных стволовых клеток согласно разным источникам

Table 2

The most common components of the vesicular fraction of the mesenchymal stem cells secretome according to different sources

Компоненты везикулярной фракции секретомы мезенхимальных стволовых клеток Components of the vesicular fraction of the mesenchymal stem cells secretome	Примеры Examples	Источник данных Data source
Белки Proteins	• Актин Actin; • β-тубулин β-tubulin; • тетраспанины (CD9, CD63, CD81, CD82) tetraspanins (CD9, CD63, CD81, CD82); • белки теплового шока (HSP770, HSP90) heat shock proteins (HSP770, HSP90); • белок опухолевой предрасположенности 101 (Tsg101) tumor predisposition protein 101 (Tsg101); • белок, взаимодействующий с запрограммированной клеточной гибелью (Alix) programmed cell death-interacting protein (Alix); • белки главного комплекса гистосовместимости I и II классов (МНС I, МНС-II) proteins of the major histocompatibility complex classes I and II (MHC I, MHC-II)	[11]
Липиды Lipids	• Церамиды Ceramides; • сфингомиелин sphingomyelin; • фосфатидилсерин phosphatidylserine;	
	• фосфатидилинозитол phosphatidylinositol; • холестерин cholesterol	[12]
Нуклеиновые кислоты Nucleic acids	• Матричная РНК messenger RNA; • микроРНК microRNA • рибосомальная РНК ribosomal RNA • ДНК DNA	[13]

Таблица составлена авторами
The table is prepared by the authors.

работ указано, что ДНК, переносимая в MBV, участвует в горизонтальном переносе генов между клетками, в том числе трансформированных, приводя к генетическому разнообразию, потенциально позволяя распространять онкогены во время прогрессирования рака [26].

Поскольку в ДНК MBV, полученных из некоторых опухолей, прослеживаются характерные генетические изменения (мутации или амплификации), MBV являются перспективными объектами для неинвазивных диагностических исследований, включая жидкостную биопсию. Более того, митохондриальная ДНК MBV связана с реакциями на клеточный стресс и может играть роль в межклеточном сигналинге иммунной системы [27].

Также среди нуклеиновых кислот, присутствующих в MBV, обнаружены различные формы РНК (матричная РНК — мРНК, микроРНК, рибосомальная РНК, кольцевые РНК, ДНК, длинные некодирующие РНК). РНК MBV подвергаются горизонтальному переносу между клетками, что приводит к фенотипическим изменениям в клетках-реципиентах ввиду их важной роли в регуляции генов и участии в различных физиологических процессах [28]. Так, например, MBV, полученные из эмбриональных стволовых клеток, могут перепрограммировать кроветворные клетки-предшественники посредством доставки в них мРНК [29]. В ходе иммунного ответа происходит однонаправленная передача мРНК от Т-лимфоцита к антиген-презентирующей клетке, что, возможно, зависит от антигена.



Вирусные микроРНК MBV, выделяемые инфицированными клетками, захватываются интактными [30].

МикроРНК — наиболее распространенный вид РНК MBV в плазме человека, составляя примерно 40%, что является преимуществом для диагностических целей.

ОБРАЗОВАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ

Секреция клеткой MBV — фундаментальный процесс, необходимый для межклеточной коммуникации как при физиологических, так и при патологических состояниях [31], который, вероятно, существовал на протяжении всей эволюции [32]. В условиях *in vitro* MBV высвобождаются культивируемыми клетками в питательную среду.

Процесс образования везикул начинается с инвагинации цитоплазматической мембраны внутрь клетки с формированием ранних эндосом с последующим образованием поздних эндосом или мультивезикулярных телец (МВТ) (рис. 3) [33].

На этом этапе МВТ содержат белки, которые присутствовали на цитоплазматической мембране, а также РНК и белки, полученные из цитоплазмы. Далее в МВТ включаются белки из эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи. Включение различных компонентов *de novo* в МВТ определяется белковым комплексом ESCRT (Endosomal Sorting Complexes Required for Transport, эндосомальные сортировочные комплексы, необходимые для транспорта) либо опосредуется церамид/тетраспанин-зависимым путем [34].

Часть образованных МВТ сливаются с лизосомой с последующей деградацией их содержимого. Другая часть МВТ «помечается» церамидами, внешняя мембрана МВТ сливается с плазматической мембраной, и MBV выделяются во внеклеточное пространство [35].

Биогенез и секреция MBV контролируются специфическими белками ГТФазами. Малые ГТФазы семейства Rab определяют внутриклеточный транспорт везикул. Например, при участии Rab5 образуются эндосомы, а Rab7 способствует деградации содержимого МВТ в лизосоме. Несколько Rab (Rab35, Rab11, Rab27a,

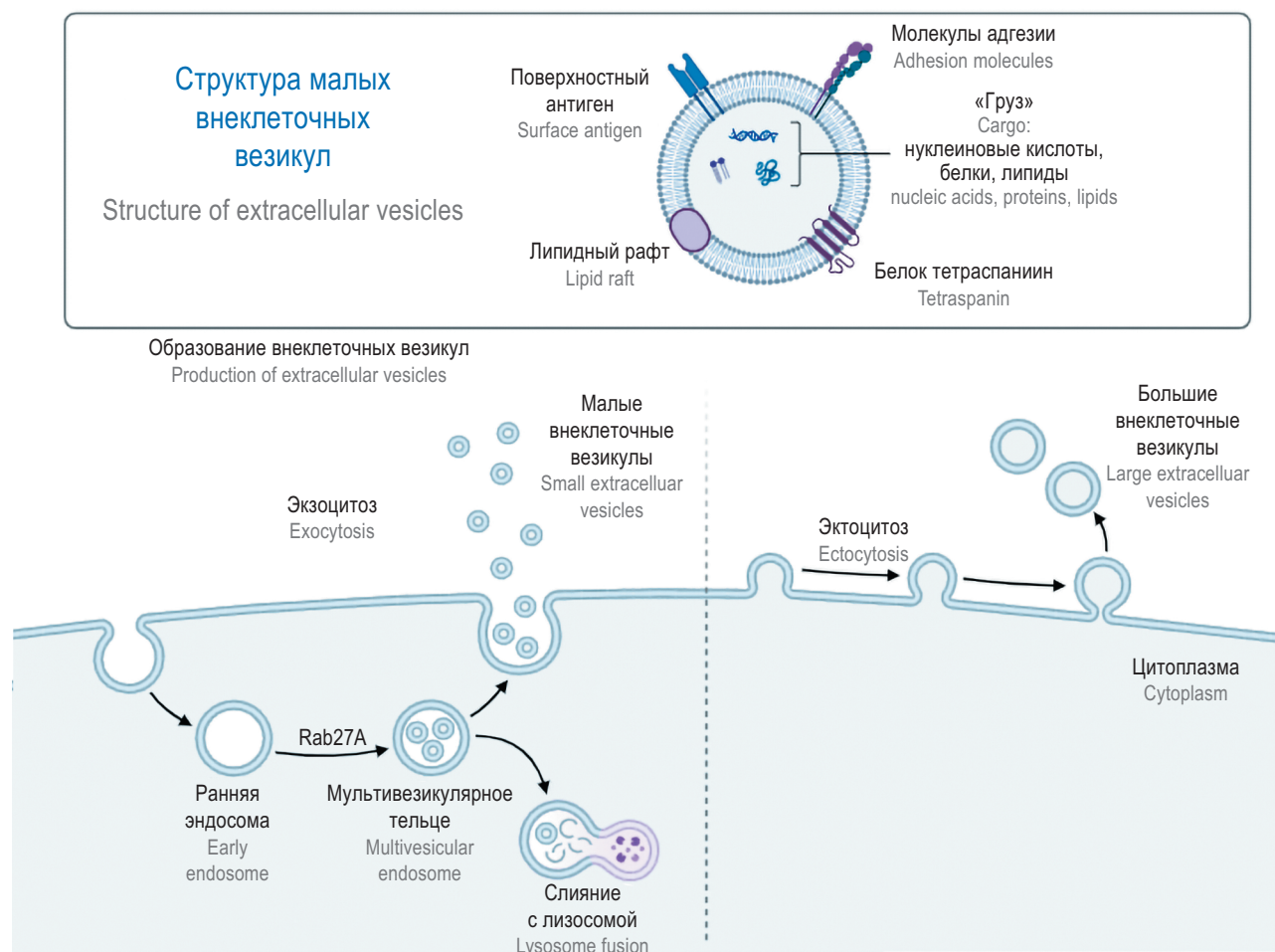


Рис. 3. Структура и биогенез внеклеточных везикул (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 3. Structure and biogenesis of extracellular vesicles (the figure is prepared by the authors)



Rab27b) контролируют секрецию MBV во внеклеточное пространство [31]. Образование и секреция MBV могут изменяться под влиянием внутриклеточных процессов или внешнего стимула. Например, трансформированные опухолевые клетки секретируют значительно больше MBV, чем нетрансформированные здоровые клетки [36]. Клеточный стресс является возможным фактором, увеличивающим выход MBV [37].

После высвобождения MBV адгезируются на поверхности целевой клетки, что обеспечивают интегрины и тетраспанины. Например, интегрины α_v (CD51), α_3 (CD49c), β_1 (CD29), а также лактадгерин и витронектин участвуют в адгезии MBV к лейкоцитам [33]. Тетраспанины, представленные на цитоплазматической мембране, также высоко экспрессированы на MBV (CD9, CD81, CD63, CD82), что позволяет их использовать в качестве специфических маркеров MBV. Тетраспанины играют ключевую роль в адгезии, слиянии и избирательном захвате MBV клетками-реципиентами [38]. Изменения экспрессии специфических тетраспанинов могут модулировать селективное нацеливание и поглощение MBV, тем самым влияя на клеточный ответ. Специфичность MBV к целевым клеткам может определяться комбинацией антигена с молекулами MHC I и II классов [39].

Взаимодействие MBV с клеткой-реципиентом может приводить к различным последствиям: 1) передаче сигнала через внутриклеточные сигнальные пути (юкстакринный эффект); 2) слиянию с клеточной мембраной и высвобождению содержимого в цитоплазму клетки-реципиента; 3) фагоцитозу MBV, макропиноцитозу MBV, рецептор-опосредованному эндоцитозу MBV. Содержимое MBV в клетке-реципиенте либо подвергается деградации, либо потенцирует клеточный ответ. MBV обладают широкой функциональной активностью, однако их основное значение заключается в способности быть носителем информации, облегчающей дистантную межклеточную коммуникацию. Межклеточная коммуникация при помощи MBV наиболее эффективна по сравнению с диффузией растворимых информационных молекул как по силе воздействия, так и по точности.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ КОМПОНЕНТОВ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Несмотря на многочисленные клинические исследования, количество зарегистрированных клеточных продуктов, содержащих МСК, составляет на данный момент 12, при этом FDA одобрен лишь один — Prochymal (Remestemcel-L) (Osiris Therapeutics Inc., Mesoblast Ltd.), применяемый при терапии реакции

«трансплантат против хозяина». В связи с этим потенциальное использование бесклеточных продуктов на основе секретомы МСК или его везикулярной фракции обеспечивает ряд ключевых преимуществ по сравнению с клеточными продуктами, содержащими МСК, а именно позволяет:

- 1) повысить безопасность для пациентов и избежать невысокого, но потенциально существующего риска туморогенеза и передачи инфекционных агентов, связанных с трансплантацией популяции живых стволовых клеток;
- 2) уменьшить количество инвазивных процедур сбора материала либо избежать их вовсе (в зависимости от источника МСК);
- 3) оценить безопасность и эффективность аналогично фармацевтическим агентам;
- 4) многократно увеличить срок хранения за счет криоконсервации или лиофилизации без потери биологической активности; продукты, содержащие живые клетки, как правило, короткоживущие (несколько часов-сутки), что требует сложной организации их быстрой доставки пациентам;
- 5) массово производить бесклеточные продукты с помощью специально созданных клеточных линий в контролируемых лабораторных условиях (например, в биореакторах) с целью получения компонентов секретомы МСК в необходимых концентрациях, а также комбинирования состава секретомы в зависимости от терапевтической цели;
- 6) сократить время и стоимость получения бесклеточных продуктов, а готовые продукты сделать доступными немедленно, что важно для терапии острых состояний (церебральная ишемия, инфаркт миокарда, военная травма и т.д.).

СЛОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ КОМПОНЕНТОВ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Несмотря на то что бесклеточные продукты на основе компонентов секретомы МСК обладают потенциальными преимуществами по сравнению с клеточными продуктами, содержащими МСК, производство и их регистрация сопряжены с множеством сложностей.

1. *Гетерогенность MBV, полученных из МСК.* Биологическая изменчивость содержимого MBV, упомянутая выше, представляет собой проблему для стандартизации и предсказуемости результатов терапии на основе MBV. Строгие меры контроля качества, включая использование референтных образцов, разработку стандартов калибровки, консенсусных руководств для исследований MBV, могут улучшить воспроизводимость результатов исследований с участием MBV [40].



2. *Применение различных методов изоляции и оценки MBV.* На сегодняшний день отсутствуют стандартизованные методы изоляции, очистки и оценки MBV [41]. Это порождает неопределенность в отношении ожидаемых биологических эффектов, потенциальных результатов их применения и значительно затрудняет оценку эффективности и безопасности в ходе клинических и экспериментальных исследований. К широко применяемым методам выделения MBV относят ультрафильтрацию, ультрацентрифугирование, эксклюзионную хроматографию и иммуноаффинность [42].

Первоначальный размер MBV (30–150 нм), гетерогенность MBV в исходном образце, наличие белковых примесей, высокие экономические затраты не позволяют выбрать наиболее перспективный подход к получению MBV с заданными характеристиками. Ультрафильтрация, основанная на разделении по размеру, не требует дорогостоящего оборудования, но является длительным процессом, сопровождаемым риском быстрого загрязнения фильтрационной мембраны более крупными фракциями [43]. Ультрацентрифугирование, основанное на разнице плотности/размера исходного материала, трудоемкий, дорогой и сложный процесс, связанный с потенциальным получением высокого содержания примесей (РНК, белки), риском нарушения целостности MBV [44]. Эксклюзионную хроматографию применяют для получения MBV высокой чистоты, но необходимо дорогостоящее оборудование и метод сложный. Иммуноаффинный метод, основанный на идентификации MBV по их уникальным профилям поверхностных белков при помощи биотинилированных антител, используют для выделения тканеспецифичных MBV высокой чистоты, но данный метод дорогостоящий, низко производительный и требует длительной предварительной подготовки [42].

После выделения MBV из образца, они должны быть охарактеризованы. Поскольку MBV содержат нуклеиновые кислоты, белки, липиды в качестве груза, а также ряд типичных поверхностных маркеров, каждый из этих компонентов может быть измерен для суррогатной количественной оценки MBV в образце. Однако ни один из этих параметров не коррелирует идеально с фактическим числом MBV. Чистоту и выход MBV можно определить с помощью таких методов, как просвечивающая или сканирующая электронная микроскопия, проточная цитометрия, вестерн-блоттинг и жидкостная хроматография — масс-спектрометрия [44]. Подробное описание вышеперечисленных методов выходит за рамки данной статьи.

3. *Низкий выход MBV.* Несмотря на то что MBV представляют собой многообещающие терапевтические агенты, чаще всего они не секретируются в количествах, достаточных для клинического применения,

что ограничивает полное раскрытие терапевтического потенциала MBV. Недостаточная продукция MBV — одно из препятствий для эффективного их использования [45]. Например, 1 мл кондиционированной питательной среды способен продуцировать около 10^9 MBV, в то время как эффективная доза для терапевтического применения обычно составляет около 10^{10} частиц MBV на 1 мл [46]. Тем не менее на сегодняшний день не разработаны рекомендации по необходимой дозе MBV *in vivo* с учетом фармакокинетики и фармакодинамики [47].

В качестве стратегий для увеличения высвобождения MBV из культивируемых клеток рассматривают трехмерное (3D) культивирование в биореакторах и клеточных сферах, физическую стимуляцию (механическую, электрическую, магнитным полем), химическую стимуляцию, физиологическую модификацию и генетическую манипуляцию исходной популяции клеток — продуцентов MBV [48]. Помимо сложностей при получении высокого содержания MBV из клеточной культуры, необходимо учитывать, что взаимодействие MBV с целевой клеткой сопровождается их частичной лизосомальной деградацией, что в итоге снижает их терапевтический потенциал.

4. *Различная стабильность MBV.* На сегодняшний день отсутствуют требования и стандартизованные условия для хранения MBV, хотя это необходимо для планирования производства продуктов, содержащих MBV. Для хранения MBV, как правило, применяют три метода: криоконсервацию, распылительную сушку, сублимационную сушку.

Криоконсервация происходит при температурах -80 или -196 °C. Криоконсервация при отрицательных температурах включает замораживание MBV, размораживание и возможное повторное замораживание после частичного использования. Для сохранения целостности MBV в циклах замораживания-оттаивания применяют различные соединения, называемые криопротекторами, которые должны обладать низкой токсичностью, растворимостью в воде и низкой стоимостью.

Такие факторы, как количество циклов замораживания-оттаивания, pH, состав среды для хранения, осмотическое давление, влияют на стабильность содержимого MBV (особенно на белки и микроРНК, которые опосредуют различные терапевтические результаты), полученных из МСК [49]. Например, хранение MBV в фосфатном буфере приводит к резкому снижению восстановления MBV в течение нескольких дней, а разбавление фосфатного буфера уменьшает восстановление MBV даже в течение нескольких минут [50]. При этом добавление в среду человеческого сывороточного альбумина и трегалозы при -80 °C наиболее перспективно для длительного хранения и



сохранения стабильности в течение нескольких циклов замораживания-оттаивания.

Распылительная сушка превращает жидкую суспензию с МВВ в сухой порошок путем быстрой обработки горячим газом, что может приводить к денатурации многих поверхностных белков на поверхности МВВ и делает ее менее подходящей для МВВ с термочувствительными компонентами. При сублимационной сушке или лиофилизации (двухэтапный метод консервации, основанный на замораживании воды с последующим ее удалением) вода удаляется из МВВ под низким давлением, что стабилизирует МВВ [51]. После лиофилизации МВВ можно хранить при комнатной температуре в течение длительного времени. Однако тип криопротекторов имеет решающее значение для предотвращения агрегации и обеспечения функциональной целостности МВВ после восстановления [52].

Несмотря на очевидные преимущества бесклеточных продуктов, предстоит решить множество проблем, прежде чем будет получено первое регистрационное удостоверение на продукт, содержащий секретом МСК или его компоненты. Самыми острыми вопросами создания и регистрации таких продуктов являются стандартизация и усовершенствование методов выделения, хранения и оценки везикулярной фракции секрета. Таким образом, создание надежной терапевтической платформы для производства продуктов на основе МВВ требует масштабируемых производственных процессов, регламентированных по времени и экономическим затратам. Не менее важны дальнейшие исследования по составу, биогенезу и эффектам МВВ, оказываемым на целевую клетку, что

позволит детальнее оценить потенциальную эффективность и безопасность терапевтических продуктов на основе МВВ, а также модифицировать их состав в зависимости от цели применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Р.В. Кораблев — написание и редактирование текста, концепция обзора; А.Г. Васильев — написание и редактирование текста, концепция обзора, руководство; С.С. Пюреев, Т.В. Брус, А.Ю. Пырх, З.К. Эмиргаяев, А.Е. Куртукова, Ю.Р. Рыжов, Ю.А. Таминкина — написание и редактирование текста.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. R.V. Korablev — writing and editing, review's concept; A.G. Vasiliev — writing and editing, review's concept, supervision; S.S. Purveev, T.V. Brus, A.Yu. Pyrkh, Z.K. Emirgaev, A.E. Kurtukova, Yu.R. Ryzhov, Yu.A. Taminkina — writing and editing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J., Krampera M., Leblanc K., Martin I., Nolta J., Phinney D.G., Sensebe L. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019;21:1019–1024. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.08.002>.
2. Friedenstein A.J., Deriglasova U.F., Kulagina N.N., Panasuk A.F., Rudakowa S.F., Luriá E.A., Ruadkow I.A. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol*. 1974;2:83–92.
3. Ankrum J.A., Ong J.F., Karp J.M. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol*. 2014;32(3):252–260. <https://doi.org/10.1038/nbt.2816>.
4. Gnecci M., He H., Liang O.D., Melo L.G., Morello F., Mu H. et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nat Med*. 2005;11(4):367–368. <https://doi.org/10.1038/nm0405-367>.
5. Teixeira F.G., Salgado A.J. Mesenchymal stem cells secretome: current trends and future challenges. *Neural Regen Res*. 2019;15(1):75–77. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.264455>.
6. Welsh J.A., Goberdhan D.C.I., O'Driscoll L., Buzas E.I., Blenkiron C., Bussolati B. et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(2):e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>.
7. Wang W., Li M., Chen Z., Xu L., Chang M., Wang K. et al. Biogenesis and function of extracellular vesicles in pathophysiological processes of skeletal muscle atrophy. *Biochem Pharmacol*. 2022;198:114954. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.114954>.
8. da Silva A.V., Serrenho I., Araújo B., Carvalho A.M., Baltazar G. Secretome as a Tool to Treat Neurological Conditions: Are We Ready? *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16544. <https://doi.org/10.3390/ijms242216544>.
9. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free thera-



- peutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>.
10. Advani D., Farid N., Tariq M.H., Kohli N. A systematic review of mesenchymal stem cell secretome: Functional annotations, gene clusters and proteomics analyses for bone formation. *Bone.* 2025;190:117269. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117269>.
11. Doyle L.M., Wang M.Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. *Cells.* 2019;8(7):727. <https://doi.org/10.3390/cells8070727>.
12. Ding J.-Y., Chen M.-J., Wu L.-F., Shu G.-F., Fang S.-J., Li Z.-Y. et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in skin wound healing: roles, opportunities and challenges. *Mil Med Res.* 2023;10(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00472-w>.
13. Dong R., Liu Y., Yang Y., Wang H., Xu Y., Zhang Z. MSC-Derived exosomes-based therapy for peripheral nerve injury: a novel therapeutic strategy. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6458237. <https://doi.org/10.1155/2019/6458237>.
14. Shin S., Lee J., Kwon Y., Park K.-S., Jeong J.-H., Choi S.-J. et al. comparative proteomic analysis of the mesenchymal stem cells secretome from adipose, bone marrow, placenta and Wharton's jelly. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):845. <https://doi.org/10.3390/ijms22020845>.
15. Li X., Corbett A.L., Taatizadeh E., Tasnim N., Little J.P., Garnis C. et al. Challenges and opportunities in exosome research — Perspectives from biology, engineering, and cancer therapy. *APL Bioeng.* 2019;3(1):011503. <https://doi.org/10.1063/1.5087122>.
16. Johnsen K.B., Gudbergsson J.M., Andresen T.L., Simonsen J.B. What is the blood concentration of extracellular vesicles? Implications for the use of extracellular vesicles as blood-borne biomarkers of cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019;1871(1):109–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.11.006>.
17. Huang C., Li J., Xie Z., Hu X., Huang Y. Relationship between exosomes and cancer: formation, diagnosis, and treatment. *Int J Biol Sci.* 2025;21(1):40–62. <https://doi.org/10.7150/ijbs.95763>.
18. Ng C.Y., Kee L.T., Al-Masawa M.E., Lee Q.H., Subramaniam T., Kok D. et al. Scalable Production of extracellular vesicles and its therapeutic values: a review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7986. <https://doi.org/10.3390/ijms23147986>.
19. Ramos T.L., Sánchez-Abarca L.I., Muntión S., Preciado S., Puig N., López-Ruano G. et al. MSC surface markers (CD44, CD73, and CD90) can identify human MSC-derived extracellular vesicles by conventional flow cytometry. *Cell Commun Signal.* 2016;14:2. <https://doi.org/10.1186/s12964-015-0124-8>.
20. Zhang Y., Liu Y., Liu H., Tang W.H. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.* 2019;9:19. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2>.
21. Liu W., Li L., Rong Y., Qian D., Chen J., Zhou Z. et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126. *Acta Biomater.* 2020;103:196–212. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.020>.
22. Zou W., Lai M., Zhang Y., Zheng L., Xing Z., Li T. et al. Exosome Release is regulated by mTORC1. *Adv Sci (Weinh).* 2018;6(3):1801313. <https://doi.org/10.1002/adv.201801313>.
23. Chen Y., Qi W., Wang Z., Niu F. Exosome Source matters: a comprehensive review from the perspective of diverse cellular origins. *Pharmaceutics.* 2025;17(2):147. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020147>.
24. Visconte C., Taiana M.M., Colombini A., De Luca P., Ragni E., de Girolamo L. Donor sites and harvesting techniques affect miRNA cargos of extracellular vesicles released by human adipose-derived mesenchymal stromal cells. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6450. <https://doi.org/10.3390/ijms25126450>.
25. Zhang J., Cai Z., Feng F., Peng Y., Cui Y., Xu Y. Age-different BMSCs-derived exosomes accelerate tendon-bone interface healing in rotator cuff tears model. *Gene.* 2024;895:148002. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.148002>.
26. Collino F., Deregibus M.C., Bruno S., Sterpone L., Aghemo G., Viltono L. et al. Microvesicles Derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs. *PLoS One.* 2010;5(7):e11803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011803>.
27. Sansone P., Savini C., Kurelac I., Chang Q., Amato L.B., Strilacci A. et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(43):E9066–E9075. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704862114>.
28. Mittelbrunn M., Gutiérrez-Vázquez C., Villarroya-Beltrí C., González S., Sánchez-Cabo F., González M.Á. et al. Unidirectional transfer of microRNA-loaded exosomes from T cells to antigen-presenting cells. *Nat Commun.* 2011;2:282. <https://doi.org/10.1038/ncomms1285>.
29. Ratajczak J., Miekus K., Kucia M., Zhang J., Reca R., Dvorak P., Ratajczak M.Z. Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery. *Leukemia.* 2006;20(5):847–856. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404132>.
30. Pegtel D.M., Cosmopoulos K., Thorley-Lawson D.A., van Eijndhoven M.A.J., Hopmans E.S., Lindenberg J.L. et al. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(14):6328–6333. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914843107>.
31. Gurunathan S., Kang M.-H., Qasim M., Khan K., Kim J.-H. Biogenesis, membrane trafficking, functions, and next generation nanotherapeutics medicine of extracellular vesicles. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:3357–3383. <https://doi.org/10.2147/IJN.S310357>.
32. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373–383. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>.
33. McKelvey K.J., Powell K.L., Ashton A.W., Morris J.M., McCracken S.A. Exosomes: mechanisms of uptake. *J Circ Biomark.* 2015;4:7. <https://doi.org/10.5772/61186>.
34. Larios J., Mercier V., Roux A., Gruenberg J. ALIX- and ESCRT-III-dependent sorting of tetraspanins to exosomes. *J Cell Biol.* 2020;219(3):e201904113. <https://doi.org/10.1083/jcb.201904113>.



35. Tenchov R., Sasso J.M., Wang X., Liaw W.-S., Chen C.-A., Zhou Q.A. Exosomes — nature's lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics. *ACS Nano*. 2022;16(11):17802–17846. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c08774>.
36. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res*. 2004;64(19):7045–7049. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1800>.
37. Lai J.J., Chau Z.L., Chen S., Hill J.J., Korpany K.V., Liang N. et al. Exosome Processing and characterization approaches for research and technology development. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(15):2103222. <https://doi.org/10.1002/adv.202103222>.
38. Jankovičová J., Sečová P., Michalková K., Antalíková J. Tetraspanins, more than markers of extracellular vesicles in reproduction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7568. <https://doi.org/10.3390/ijms21207568>.
39. Huda M.N., Nafuijman M., Deagiero I.G., Okonkwo J., Hill M.L., Kim T., Nurunnabi M. Potential use of exosomes as diagnostic biomarker and in targeted drug delivery: progress in clinical and preclinical application. *ACS Biomater Sci Eng*. 2021;7(6):2106–2149. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00217>.
40. Chen X., Tian B., Wang Y., Zheng J., Kang X. Potential and challenges of utilizing exosomes in osteoarthritis therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2025;55(3):43. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5484>.
41. Mei R., Wan Z., Yang C., Shen X., Wang R., Zhang H. et al. Advances and clinical challenges of mesenchymal stem cell therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1421854. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1421854>.
42. Abdulmalek O.A.A.Y., Husain K.H., AlKhalifa H.K.A.A., Alturani M.M.A.B., Butler A.E., Moin A.S.M. Therapeutic Applications of stem cell-derived exosomes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3562. <https://doi.org/10.3390/ijms25063562>.
43. Théry C., Amigorena S., Raposo G., Clayton A. Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Curr Protoc Cell Biol*. 2006;Chapter 3:Unit 3.22. <https://doi.org/10.1002/0471143030.cb0322s30>.
44. Sani F., Shafiei F., Dehghani F., Mohammadi Y., Khorraminejad-Shirazi M., Anvari-Yazdi A.F. et al. Unveiling exosomes: Cutting-edge isolation techniques and their therapeutic potential. *J Cell Mol Med*. 2024;28(20):e70139. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70139>.
45. Wang J., Bonacquisti E.E., Brown A.D., Nguyen J. Boosting the biogenesis and secretion of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Cells*. 2020;9(3):660. <https://doi.org/10.3390/cells9030660>.
46. Luo L., Wu Z., Wang Y., Li H. Regulating the production and biological function of small extracellular vesicles: current strategies, applications and prospects. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):422. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01171-1>.
47. Erwin N., Serafim M.F., He M. Enhancing the cellular production of extracellular vesicles for developing therapeutic applications. *Pharm Res*. 2023;40(4):833–853. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03420-w>.
48. de Almeida Fuzeta M., Bernardes N., Oliveira F.D., Costa A.C., Fernandes-Platzgummer A., Farinha J.P. et al. Scalable production of human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles under Serum-/Xeno-Free conditions in a microcarrier-based bioreactor culture system. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:553444. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.553444>.
49. Yadav S., Maity P., Kapat K. The Opportunities and challenges of mesenchymal stem cells-derived exosomes in theranostics and regenerative medicine. *Cells*. 2024;13(23):1956. <https://doi.org/10.3390/cells13231956>.
50. Luo T., von der Ohe J., Hass R. MSC-Derived extracellular vesicles in tumors and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5212. <https://doi.org/10.3390/cancers13205212>.
51. Trenkensuh E., Richter M., Heinrich E., Koch M., Fuhrmann G., Friess W. Enhancing the Stabilization potential of lyophilization for extracellular vesicles. *Adv Healthc Mater*. 2022;11(5):2100538. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100538>.
52. Bahr M.M., Amer M.S., Abo-El-Sooud K., Abdallah A.N., El-Tookhy O.S. Preservation techniques of stem cells extracellular vesicles: a gate for manufacturing of clinical grade therapeutic extracellular vesicles and long-term clinical trials. *Int J Vet Sci Med*. 2020;8(1):1–8. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1704992>.

Об авторах

* **Родион Владимирович Кораблев** — к.м.н., доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: rodion.korablev@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5754-8437>; SPIN: 4969-6038

Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунологии. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>; SPIN: 1985-4025

Сарнг Саналович Пюрвеев — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, Институт экспериментальной медицины. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Authors' info

* **Rodion V. Korablev** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology. E-mail: rodion.korablev@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-5754-8437>; SPIN: 4969-6038

Andrei G. Vasiliev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>; SPIN: 1985-4025

Sarng S. Pyurveev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Junior Research, Department of Neuropharmacology named after S.V. Anichkov, Institute of Experimental Medicine. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767



Об авторах

Татьяна Викторовна Брус — к.м.н., доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии.
E-mail: bant.90@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>; SPIN: 9597-4953

Александра Юрьевна Пырх — ассистент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии.
E-mail: apyrkh@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-4761-5076>; SPIN: 3117-3503

Анна Евгеньевна Куртукова — студентка 4-го курса педиатрического факультета.

<https://orcid.org/0009-0008-7985-782X>; SPIN: 2674-3230

Юлиан Рэммович Рыжов — к.м.н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий.

<https://orcid.org/0000-0002-5073-8279>; SPIN: 8320-1234

Юлия Александровна Таминкина — биофизик.

<https://orcid.org/0000-0001-5256-9360>; SPIN: 4095-7301

Заур Келбалиевич Эмиргяев — врач-уролог урологического отделения.

<https://orcid.org/0000-0002-8143-0461>; SPIN: 6771-7532

Authors' info

Tatyana V. Brus — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Physiology

with a Course of Immunopathology. E-mail: bant.90@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>; SPIN: 9597-4953

Alexandra Yu. Pyrkh — Assistant, Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology.

E-mail: apyrkh@yandex.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-4761-5076>; SPIN: 3117-3503

Anna E. Kurtukova — 4th-year student at the Faculty of Pediatrics.

<https://orcid.org/0009-0008-7985-782X>; SPIN: 2674-3230

Yulian R. Ryzhov — Cand. Sci. (Med.), Head of Assisted Reproductive Technologies.

<https://orcid.org/0000-0002-5073-8279>; SPIN: 8320-1234

Yulia A. Taminkina — Biophysicist.

<https://orcid.org/0000-0001-5256-9360>; SPIN: 4095-7301

Zaur K. Emirgaev — Urologist of the Urology Department.

<https://orcid.org/0000-0002-8143-0461>; SPIN: 6771-7532

* Автор, ответственный за переписку.

Corresponding author.