

Роль екзосом у механізмах розвитку запалення у хворих на серцево-судинну патологію та внесок у терапевтичний потенціал стовбурових клітин

П. Ф. Музиченко ¹, Ж. М. Мінченко ², Т. І. Гавриленко ³, В. А. Черняк ⁴,
С. В. Демідов ⁴, Н. О. Рижкова ³, О. А. Підгайна ³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, ³ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, ⁴Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
екзосоми,
запалення,
серцево-судинна
патологія,
стовбурові клітини.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 566-574

*E-mail:
metest@ukr.net

Мета роботи – на підставі аналізу фахової літератури щодо ролі екзосом у механізмах розвитку запалення та використання для клітинної терапії стовбурових клітин при різних патологічних станах встановити та обґрунтувати перспективи застосування екзосом як прогностичних маркерів перебігу захворювання та використання їхнього терапевтичного потенціалу при серцево-судинній патології.

Світові набутки в дослідженні стовбурових клітин різного походження з позицій морфофункціональної, молекулярно-генетичної, цитогенетичної, імуногенетичної та цитологічної характеристик сприяють розвитку галузі регенеративної медицини в контексті розроблення нових методологічних рішень до використання стовбурових клітин та їхніх складових, зокрема екзосом, для клітинної терапії різних патологічних станів.

Дослідження свідчать про можливість опосередкованого впливу екзосом на активацію імунної відповіді, координацію процесів клітинного старіння, презентацію антигенів. Наведено окремі факти щодо їхнього можливого впливу на відновлення структури і функцій уражених органів і судин, пошкоджених у результаті різних патологічних процесів, зокрема під час захворювань серцево-судинної системи.

У зв'язку з дослідженнями механізмів залучення екзосом в імунні процеси показані перспективи їх використання у практичній медицині, особливо в галузі розроблення нових підходів для отримання біологічних препаратів нового покоління та використання екзосом як маркерів перебігу мультифакторіальної патології.

Вивчення участі екзосом у механізмах розвитку запалення та судинної дисфункції при атеросклерозі актуальне для фундаментальних досліджень, практичної медицини, адже їхня головна фізіологічна роль полягає у здійсненні комунікації між імунокомпетентними клітинами.

Висновки. Розширення знань щодо молекулярно-біологічних механізмів впливу екзосом на імунологічні процеси у хворих на серцево-судинну патологію дасть змогу розширити спектр діагностичних і прогностичних критеріїв формування імунозапальних реакцій, ендотеліальної дисфункції, окреслити шляхи до персоналізації вибору програм терапії, що може відкрити підходи до створення принципово нового покоління ліків.

Key words:
exosomes,
inflammation,
cardiovascular
diseases,
stem cells.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (4), 566-574

The role of exosomes in the mechanisms of inflammation development in patients with cardiovascular pathology and the contribution to therapeutic potential of stem cells

P. F. Muzychenko, Zh. M. Minchenko, T. I. Havrylenko, V. A. Cherniak, S. V. Demidov, N. O. Ryzhkova, O. A. Pidhaina

The aim – based on the analysis of the scientific literature focused on understanding the role of exosomes in the mechanisms of inflammation development and application of stem cells for cellular therapy in different pathological conditions, to identify and substantiate the prospects of using the exosomes as prognostic markers of a disease progression and application of their therapeutic potential in cardiovascular pathology.

Global trends in the study of stem cells of different origins from the perspective of morphofunctional, molecular-genetic, cytogenetic, immunogenetic and cytological characteristics contribute significantly the development of regenerative medicine in the context of developing new methodological solutions for the use of stem cells and their components, particularly exosomes, for cell therapy of various pathological conditions. Studies show the indirect effect of exosomes on the immune response activation, coordination of cellular senescence processes and antigen presentation. There are also evidence of their impact on the structural and functional restoration of affected organs and blood vessels.

The application potential of exosomes in practical medicine, particularly in the area of new approaches development to synthesize the newer biopharmaceuticals and as markers of multifactorial pathology course in conjunction with studies on the mechanisms of exosome involvement into immune processes is discussed.

The study on the exosome-mediated mechanisms of inflammation in atherosclerosis is relevant, given the fact that their main physiological role is to implement the link between immunocompetent cells.

Conclusions. Improving knowledge of the molecular biological mechanisms of the exosome influence on immunological processes in patients with cardiovascular pathology allows to expand the range of diagnostic and prognostic criteria for the formation of immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction and to outline ways to personify the choice of therapeutic programs, which, in turn, can open approaches to develop fundamentally newer pharmaceuticals.

Роль экзосом в механизмах развития воспаления у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и вклад в терапевтический потенциал стволовых клеток

П. Ф. Музыченко, Ж. Н. Минченко, Т. И. Гавриленко, В. А. Черняк, С. В. Демидов, Н. А. Рыжкова, Е. А. Подгайна

Цель работы – на основании анализа научной литературы, посвященной выяснению роли экзосом в механизмах развития воспаления и применению для клеточной терапии стволовых клеток при различных патологических состояниях, установить и обосновать перспективы использования экзосом в качестве прогностических маркеров течения заболевания и применения их терапевтического потенциала при сердечно-сосудистой патологии.

Глобальные тенденции в изучении стволовых клеток с позиций морфофункциональных, молекулярно-генетических, цитогенетических, иммуногенетических и цитологических характеристик способствуют развитию индустрии регенеративной медицины в контексте разработки новых методологических решений для использования стволовых клеток и их компонентов, в частности экзосом, для клеточной терапии различных патологических состояний. Исследования показывают косвенное влияние экзосом на активацию иммунного ответа, координацию процессов клеточного старения и представление антигенов. Установлены факты возможности их влияния на восстановление структуры и функций пораженных органов и сосудов, в частности при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Во взаимосвязи с исследованиями механизмов вовлечения экзосом в иммунные процессы рассмотрены перспективы их применения в практической медицине, особенно в сфере разработки новых подходов для получения биологических препаратов нового поколения и использования экзосом в качестве маркеров течения мультифакториальной патологии.

Изучение участия экзосом в механизмах развития воспаления при атеросклерозе актуально и для фундаментальных исследований, и для практической медицины, так как их основная физиологическая роль заключается в реализации связи между иммунокомпетентными клетками.

Выводы. Расширение знаний о молекулярно-биологических механизмах влияния экзосом на иммунологические процессы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией позволит расширить спектр диагностических и прогностических критериев формирования иммуновоспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции, а также наметить пути персонализации выбора терапевтических программ, которые могут открыть подходы к созданию принципиально нового поколения лекарственных препаратов.

Ключевые слова:
экзосомы,
воспаление,
сердечно-
сосудистая
патология,
стволовые клетки.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 4(127).
С. 566-574

Мета роботи

На підставі аналізу фахової літератури щодо ролі екзосом у механізмах розвитку запалення та використання для клітинної терапії стовбурових клітин при різних патологічних станах встановити та обґрунтувати перспективи застосування екзосом як прогностичних маркерів перебігу захворювання та використання їхнього терапевтичного потенціалу при серцево-судинній патології.

Світові набутки в дослідженні стовбурових клітин різного походження з позицій морфофункціональної, молекулярно-генетичної, цитогенетичної, імуногенетичної та цитологічної характеристик сприяють розвитку галузі регенеративної медицини в контексті розроблення нових методологічних рішень щодо використання стовбурових клітин для клітинної терапії різних патологічних станів. У цьому аспекті найбільш перспективним клітинним типом вважають мультипотентні мезенхімальні стромальні/стовбурові (ММСК) клітини [1] і гемопоетичні клітини-попередники [2,3]. Це пов'язано з можливістю їх отримання з тканин дорослого організму, відносно низькою інвазивністю взяття матеріалу, можливістю отримання великої кількості клітин на етапі виділення. Важливе значення має їхня здатність до самооновлення, спрямованого мультилінійного диференціювання, гіпоімуногенності, проліферативного потенціалу, а головне – стабільності генетичного матеріалу під час культивування *in vitro*. Це дасть змогу використовувати генетичні критерії як інформативні маркери ефективності цієї програми

терапії впродовж тривалого супроводу реципієнтів на різних етапах лікування [4–6].

Такими складовими вважають екзосоми, мікроскопічні нанорозмірні позаклітинні везикули (30–120 нм у діаметрі), фізіологічна функція яких полягає у здійсненні комунікації з іншими клітинами та зумовлює основний спосіб впливу стовбурових клітин на їхні потенційні мішені [7–10]. Взаємодія екзосом із клітинами-мішенями здійснюється шляхом зв'язку їхніми трансмембранними і «внутрішніми» білками з відповідними рецепторами на поверхні клітини. Найчастіше в такій взаємодії з боку екзосом беруть участь антигени головного комплексу гістосумісності (Major Histocompatibility Complex, МНС) I та II класів [11], тетраспанині [12], рецептори трансферину [13]. У ліганд-рецепторній взаємодії беруть участь «внутрішні» білки екзосом – білки теплового шоку (heat-shock proteins, HSP) HSP60 і HSP70. Крім деяких «спільних» білків екзосом, за таким типом взаємодіють із клітиною мішенню специфічні білки, характерні для клітини-донора, що визначають провідний функціональний статус екзосом, наприклад білки імунних клітин (CD14, CD91, CD94/CD56 [14], TLR-2 і TLR-4 [15]), маркери натуральних кілерів (NK) та їхні цитотоксичні білки (FasL і перфорин) [16].

В окремих публікаціях наведені беззаперечні факти щодо певних механізмів регенерувального впливу стовбурових клітин людини на відновлення функцій судин, пошкоджених у результаті різних патологічних процесів, зокрема при серцево-судинній патології [17,18]. Вважа-

ють, що в одному з механізмів задіяні генетичні структури – молекули мікроРНК, які представлені малими некодувальними молекулами РНК завдовжки 18–25 нм і беруть участь у транскрипційній і посттранскрипційній регуляції експресії генів шляхом РНК-інтерференції, тобто комплементарного зв'язування РНК-індукованого комплексу виключення гена (RISC) із мРНК, яка й забезпечує її «глушення» або розривання залежно від ступеня комплементарності мікроРНК із мРНК [19]. Такі мікроРНК секретуються низкою клітин: клітинами імунної системи [20], крові [21], стовбуровими [22] та іншими клітинами організму людини. Всі вони секретують екзосоми з різним вмістом мікроРНК, що відповідає відповідним фізіологічним завданням конкретних екзосом. Так, доведено, що екзосоми різних субпопуляцій Т-клітин містять різні мікроРНК [23]. При атеросклерозі екзосоми, збагачені мікроРНК-126, генерують і передають паракринні сигнали тривоги клітинам-мішеням судин, індукуючи CXCL12-залежний судинний захист [24]. Опубліковані дослідження, які показали важливу роль мікроРНК у передачі сигналів від нейронів до еритроцитів у ЦНС [25], під час диференціювання м'язових клітин [26], мезенхімальних стовбурових клітин [27].

Екзосоми містять різні біоактивні молекули: білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, які беруть участь у міжклітинній комунікації паракринним або ендокринним шляхом для підтримання гомеостазу й адаптивного реагування на будь-який стимул стресу. Вважають, що екзосоми можуть бути транспортером доставлення лікарських засобів; заслуговує уваги і досвід використання екзосом як діагностичних біомаркерів і терапевтичних інструментів при різних неоплазіях [28,29].

Так, опубліковані відомості щодо високого діагностичного потенціалу екзосом під час нейродегенеративних захворювань, вони є стійкими біомаркерами для верифікації хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера [30]. Крім того, екзосомальний транспорт задіяний у розвитку трансмісивних нейродегенеративних захворювань, викликаних пріонами [31].

Аналіз екзосом – активний інструмент виявлення порушень різного ґенезу в системі імунітету – від імуносупресії до системних аутоімунних захворювань, як-от системний червоний вовчак [32].

Доведено, що екзосоми, котрі вивільнені зі стовбурових, ендотеліальних клітин, клітин гладких м'язів, жирових клітин, тромбоцитів, кардіоміоцитів, мають провідне значення в розвитку та прогресуванні ішемічної хвороби серця шляхом участі в серцево-судинних міжклітинних паракринних та ендокринних зв'язках через мікроРНК та інші медіатори. Відомо, що екзосоми, вивільнені з клітин різних типів, мають різні біологічні функції (і шкідливі, і захисні), залежать від стану клітини та її мікрооточення. Увага до властивостей екзосом нині посилилася у зв'язку з можливістю виділення їх із фракції крові, що циркулює. Екзосоми вважають потенційно перспективними в контексті ефективності адресного доставлення ліків. Найбільш задіяні системи адресного доставлення – ліпосоми та полімерні наноструктури [33,34], але вони мають суттєві недоліки: ліпосоми, незважаючи на високий ступінь біосумісності, є недостатньо стабільними, а наноструктури характеризуються зависокою стабільністю, не завжди відповідають стандартам безпеки

та неімуногенності. З цих позицій екзосоми володіють певними перевагами, як-от природне походження, тривалий період напіврозпаду, який забезпечує їхню стабільність і біосумісність. Крім того, перспективність використання їх як носіїв лікарських препаратів зумовлена морфологічними характеристиками, здатністю до інтерналізації внаслідок біохімічних властивостей і розміру (30–120 нм), поверхневого заряду мембрани (за розміром екзосоми доволі великі для швидкого видалення через нирковий фільтр, але малі, аби їх могли поглинути макрофаги) [35]. Дзета-потенціал мембран екзосом визначає їхню стабільність і взаємодію з біологічними системами.

Вибір джерела клітин для отримання екзосом – важливий етап планування їх використання для доставлення ліків. Від типу донорських клітин будуть залежати кінцеві властивості отриманих екзосом [36] і кінцева вартість препарату. Найбільша увага сконцентрована на мультипотентних мезенхімальних стромальних клітинах, що є клітинами-попередниками з різних типів тканин. Їх вважають найбільш функціонально і диференційно пластичними. Ще одна перевага цих клітин – низький ризик туморогенності. Не менш важливим джерелом вважають гемопоетичні клітини, які сьогодні використовують активніше в різних видах імунотерапії, як-от у замісній клітинній терапії, коли трансплантовані клітини повинні сприяти відновленню імунного гомеостазу [37], а також у терапії, що заснована на паракринному ефекті, зумовленому синтезом низки біологічних активних молекул, які передаються за участю екзосом [38]. Так, паракринний ефект використовують для лікування серцево-судинних захворювань [39] та ішемії нижніх кінцівок [40] упродовж ауто- та алотерапії. Поряд з тим така терапія обмежена технологічними труднощами виділення екзосом – це дорогий і доволі складний процес [38].

Імунобіологічні функції екзосом, виділених із плазми крові, щодо доставлення РНК, білків і сигнальних молекул у різні типи клітин також зумовлюють їхній високий потенціал як якісних терапевтичних агентів.

Отже, результати досліджень свідчать про можливість опосередкованого впливу екзосом на активацію імунної відповіді, здійснення координації процесів клітинного старіння, презентації антигенів. Також наведені факти щодо можливості їхнього впливу на відновлення структури та функцій уражених органів і судин. Так, екзосоми, секретовані гемопоетичними стовбуровими клітинами, мультипотентними клітинами строми, стовбуровими клітинами серця, мають здатність захистити від апоптозу клітини, збережені в ушкоджених тканинах, стимулювати їхню проліферацію та відновлення судин, оскільки на їхній поверхні виявлені антиапоптичні, проліферативні ростові фактори та цитокіни (фактор росту ендотелію судин і цитокіни SCF і SDF-1) [41]. Цей факт указує на можливість застосування програм терапії з використанням екзосом під час лікування ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та ішемії нижніх кінцівок як транспортерів для певних видів ліків на рівні клітини – мішень.

Вважають, що екзосоми відіграють важливу роль в адаптації організму до серцево-судинних захворювань, незважаючи на дещо суперечливий характер відомостей, що викладені у фаховій літературі. Так, одні автори

довели, що екзосоми, які переносять фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), під час гіпоксії активно беруть участь у процесах запалення і ремоделювання серця [42]. Інші дослідження доводять, що екзосоми здійснюють про-ангіогенну, про-коагулянтну і протизапальну дію, а також регулюють тонус судин [43]. Екзосомальні білки і РНК можуть бути маркерами серцево-судинних захворювань [44–47].

Екзосоми переносять також низку медіаторів, зокрема цитокінів. Найчастіше в екзосомах виявляють ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , ФНП- α , ІЛ-6 і фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF) [48–51]. Екзосоми переносять і хемокіни, наприклад ІЛ-8 (CXCL8) і фракталін (CX3CL1) [52]. У разі онкологічної патології вони переносять CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 і CCL20 [53]. Розрізняють механізми поглинення екзосом клітиною-мішенню: клатрин-опосередкований ендоцитоз, кавеолін-залежний ендоцитоз, фагоцитоз, макропіноцитоз і ендосомальне злиття мембран. Важливе місце посідають тетраспаніни, які виконують численні функції: беруть участь у клітинній адгезії, рухомості, активації та проліферації, а також у процесах везикулярно-клітинного злиття [12].

На мембрані екзосоми знаходяться не тільки рецептори до інтегринів, але й самі інтегрини: глікопротеїн CD11a, який взаємодіє з молекулами міжклітинної адгезії (Intercellular adhesion molecule, ICAM) ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 та ICAM-4. За даними фахової літератури, CD11a бере участь в імунних процесах, зокрема у взаємодії між лейкоцитами й ендотеліальними клітинами, опосередковує цитотоксичну дію Т-лімфоцитів і антитіло-залежну цитотоксичну дію гранулоцитів і моноцитів шляхом взаємодії з інтегрином β 2, утворюючи інтегрин LFA-1. Екзосоми дендритних клітин взаємодіють з CD4+ лімфоцитами через комплекс рецепторів MHC і LFA-1-ICAM-1, а для поглинання дендритними клітинами екзосом від CD8+ лімфоцитів необхідні комплекси рецепторів pMHC/TCR і LFA-1-ICAM-1 [54–56].

Ці дані свідчать про певні успіхи в дослідженні механізмів залучення екзосом в імунні процеси, окреслено перспективи використання екзосом у практичній медицині в галузі розробки нових підходів для отримання біологічних препаратів нового покоління і використання екзосом як маркерів перебігу мультифакторіальної патології. Із цих позицій цікавий і перспективний аспект – вивчення дії екзосом на фактори розвитку запальної реакції та імунної відповіді у хворих на ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда в експерименті, оскільки, за сучасними уявленнями, саме імунозапальні реакції та ендотеліальну дисфункцію вважають хронічним запальним процесом, який є патогенетичним підґрунтям для формування атеросклеротичної бляшки з тромболітичною оклюзією судин. У механізмі розвитку запалення і зокрема при атеросклерозі беруть участь усі імуннокомпетентні клітини: лімфоцити, моноцити/макрофаги, нейтрофіли, – а на стадії ініціації атеросклеротичного процесу активними учасниками подій є ендотеліальні клітини. Вони відіграють важливу роль не тільки в регуляції тонусу судин, згортання крові й фібринолізу, але й у всіх фазах гострого і хронічного запалення. У процесі розвитку атеросклерозу спостерігають активацію

імуннокомпетентних, ендотеліальних і гладком'язових клітин, а також посилення продукції ними цитокінів, що сприяє захисту організму вже на початкових фазах запалення. Але позитивна роль цих процесів стає проблематичною, коли ступінь активації перестає бути адекватним і коли спочатку захисний механізм стає патологічним процесом, що виявляється як імунопатологічні реакції (автоімунні та/або імунозапальні реакції тощо) [17,18,57–59].

Активовані лейкоцити – джерела прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1, -6, -8 (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8) тощо. Ця особливість визначає важливі ланки участі цитокінів в атерогенезі: вони здатні активувати продукцію хемоатрактантів – білків, що регулюють спрямований рух лейкоцитів у зону запалення; у складному механізмі лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії цитокіни стимулюють експресію молекул клітинної адгезії. ФНП- α і ІЛ-1 беруть участь у регуляції рівня ферментів, що руйнують міжклітинну речовину в атеросклеротичній бляшці, зумовлюючи її нестабільність. Результати досліджень свідчать: вищий рівень цитокінів у крові виявляють у хворих на інфаркт міокарда та нестабільну стенокардію порівняно з пацієнтами зі стабільним перебігом захворювання. Концентрація цитокінів у разі стабільної стенокардії підвищується з посиленням тяжкості захворювання, досягаючи максимальних значень при III–IV функціональному класі.

Один із важливих етапів розвитку запальної відповіді на ішемію та пошкодження – адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин (ЕК), що здійснюється за участю молекул клітинної адгезії. На початковому етапі короточасна адгезія лейкоцитів до ендотелію судин здійснюється через L-, P- і E-селектини. Молекули P-селектину містяться в ЕК і тромбоцитах: E-селектини виявляють на поверхні активованого ендотелію; L-селектин постійно експресується на поверхні лейкоцитів. Надалі міцніша адгезія відбувається за участю інтегринів лейкоцитів, що містять один із трьох різних α -ланцюгів (CD11a, CD11b, CD11c) і загальну β -субодиницю (CD18) та є лігандами для молекул адгезії ендотелію з суперсімейства імунoglobулінів: міжклітинної молекули адгезії-1 (intercellular adhesion molecule 1; ICAM-1), молекули судинної адгезії-1 (vascular cellular adhesion molecule 1; VCAM1) і тромбоцитарно-ендотеліальної молекули клітинної адгезії (platelet/endothelial cell adhesion molecule; PECAM). Інтегрини, ICAM-1, VCAM-1 і PECAM забезпечують лейкоцитарно-ендотеліальну взаємодію, трансендотеліальну міграцію лейкоцитів, а також адгезію клітин до позаклітинного матриксу. На поверхні нестимульованих лейкоцитів ICAM-1 майже немає, у крові виявляють дуже низький рівень її розчинної форми (sICAM-1). Фактори ризику ішемічної хвороби серця, як-от гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, куріння, порушення толерантності до глюкози, ожиріння, зумовлюють підвищення рівня sICAM-1 в крові. Стимуляторами експресії ICAM-1 є ІЛ-1 β , ФНП- α , окиснені ліпопротеїди низької щільності (окЛПНЩ), С-реактивний білок, напруження зсуву. У процесах адгезії та наступної міграції лейкоцитів в уражену судинну стінку, крім молекул адгезії, беруть участь і хемокіни, що належать до сімейства хемотаксичних цитокінів із низькою молекулярною масою (5–20 кД) та

об'єднуються наявністю в NH₂-термінальному домені чотирьох амінокислотних залишків цистеїну. Залежно від кількості та розташування консервативних залишків цистеїну розрізняють 4 класи хемокінів: CC (два цистеїнових залишки знаходяться поруч), CXC (два цистеїнових залишки розділені однією амінокислою), C (немає першого і третього цистеїнових залишків), CX₃C (між двома цистеїновими залишками розташовані три амінокислоти). Хемокіни продукуються макрофагами, Т-лімфоцитами, клітинами ендотелію.

Біологічна активність малих цитокінів зумовлена передусім хемоатрактивною активністю щодо різних типів лейкоцитів. Їхні ефекти опосередковуються через хемокінові рецептори, один і той самий рецептор може зв'язуватися з кількома хемокінами, а певний хемокін може бути лігандом для кількох рецепторів. Вважають, що трансендотеліальна міграція лейкоцитів здійснюється за хемотаксичним градієнтом, здебільшого за участі трьох хемокінів: моноцитарного хемотаксичного білка (monocyte chemoattractant protein, MCP; підродина CC); інтерлейкіну-8 (interleukin-8, IL-8; підродина CXC) і фракталкіну (сімейство CX₃C). Відомо, що хемокіни впливають на здатність інтегринів забезпечувати клітинну адгезію: після контакту з ендотелієм лейкоцити просувуються по поверхні, сприймаючи сигнали хемотаксичних агентів, що регулюють активацію інтегринів, тим самим готуючи клітину до міцної адгезії. Дія того чи іншого хемокіна залежить не тільки від прямого впливу на клітину-мішень, але й від особливостей взаємодії з іншими факторами хемотаксису. Так, окиснені ЛПНЩ збільшують експресію CXCR2 моноцитами, призводячи до адгезії та міграції цих клітин під впливом IL-8 [60,61].

Ендотеліальна дисфункція – в основі багатьох серцево-судинних захворювань. Тому при атеросклерозі все більше уваги приділяють ролі судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР, VEGF). Оскільки VEGF – специфічний мітоген для ендотеліальних клітин, його роль у патогенезі формування патологічно змінених судин активно вивчають. VEGF діє селективно на судинний ендотелій, забезпечуючи його стабільність, спричиняючи проліферацію, міграцію та формування тубул ЕК. VEGF передусім сприяє диференціації мононуклеарних клітин-попередників (CD34+) в ендотеліальні клітини. Моношар ЕК, що покриває внутрішню поверхню судинної стінки, має численні фізіологічні функції, включаючи згортання крові, контроль судинної проникності, підтримання судинного тонусу та регуляцію виходу лейкоцитів із судин. Ендотелій – метаболічно активний ендокринний орган, що є джерелом багатьох факторів і медіаторів, критично важливих для підтримання гомеостазу. Вони включають вазодилататори (окис азоту, простаглілін), вазоконстриктори (ендотелін-1, тромбоксан А₂, простагландин H₂ і компоненти ренін-ангіотензінової системи), різні про- і антитромботичні фактори (тканинний фактор, фактор активації тромбоцитів, фактор Вілебранда), активатори та інгібітори фібринолізу, активні метаболіти арахідонової кислоти, молекули адгезії лейкоцитів, цитокіни, трансформувальні фактори росту, про- і протизапальні медіатори. Усі ці фактори відіграють роль у патогенезі атеросклерозу.

У нормі судинний ендотелій підтримує нетромбогенну й незапальну поверхню. Одна з особливостей ЕК – наявність у них поверхневих молекул, котрі забезпечують нормальний рух крові судинами. Ці клітинно-асоційовані молекули, що знаходяться на клітинах, які циркулюють, та ЕК, відповідальні також за міграцію клітин у довколишні тканини й утворення тромбів. Лейкоцити, тромбоцити можуть прилипати до ЕК у субендотеліальній зоні, утворюючи шар, який швидко реагує на пошкодження тканини й інфекції. Ця мультиклітинна взаємодія є основною перед фазою запалення і гомеостазу. Такий самий, але неконтрольований зв'язок цих клітин з ЕК призводить до тромбоутворення і підтримує запальні процеси. VEGF відіграє важливу регуляторну роль, спричиняючи експресію ендотеліальних адгезивних факторів і модулюючи адгезію лейкоцитів і тромбоцитів. Так він регулює міграцію ендотеліальних клітин і експресію матриксних металопротеїназ. Неоплігеноз має важливе значення під час транспортування запальних клітин в ішемізовану тканину, а також доставлення харчування і кисню [62].

У цьому контексті актуальне дослідження участі екзосом у механізмах розвитку запалення при атеросклерозі, оскільки їхня головна фізіологічна роль полягає у здійсненні комунікації між імунотетними клітинами. На це необхідно зважувати і під час дослідження терапевтичного потенціалу клітин-попередників, бо передбачають, що екзосоми є предикторами впливу стовбурових клітин на їхні потенційні мішені. Дослідження терапевтичного потенціалу стовбурових клітин за участю екзосом у механізмах розвитку запалення у хворих на атеросклероз не здійснювали. Розроблення цього наукового напрямку перспективне і для фундаментальних досліджень, і для практичної медицини, оскільки визначення в експерименті функціональних особливостей про- та протизапальних факторів імунітету (ФНП-α, IL-6, IL-8, IL-10), судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР), секретованих спонтанно та під дією екзосом, сприяє розширенню знань щодо молекулярно-біологічних механізмів їхнього впливу на імунотетні процеси у хворих на ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда.

Висновки

Розширення знань щодо молекулярно-біологічних механізмів впливу екзосом на імунотетні процеси у хворих на серцево-судинну патологію дасть змогу розширити спектр діагностичних і прогностичних критеріїв формування імунотетних реакцій, ендотеліальної дисфункції та окреслити шляхи до персоналізації вибору програм терапії, що може відкрити підходи до створення принципово нового покоління ліків.

Фінансування

Робота виконана як фрагмент НДР «Вивчення інтегральних реакцій судин та їх окремих клітинних компонентів у відповідь на застосування терапевтичних екзосом з мезенхімальних клітин людини у порівнянні з реакцією на ефект екзосом, що отримані з крові хворих при різних патологічних станах», № держреєстрації 0119U101218.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 05.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2020

Відомості про авторів:

Музиченко П. Ф., д-р мед. наук, професор каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7876-106X](https://orcid.org/0000-0001-7876-106X)

Мінченко Ж. М., д-р біол. наук, професор, зав. лабораторії імунотетики, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9152-5595](https://orcid.org/0000-0002-9152-5595)

Гавриленко Т. І., д-р біол. наук, професор, зав. відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1905-8240](https://orcid.org/0000-0002-1905-8240)

Черняк В. А., д-р мед. наук, професор, директор Університетської клініки, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0464-3615](https://orcid.org/0000-0002-0464-3615)

Демідов С. В., д-р біол. наук, професор, зав. каф. загальної та медичної генетики, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна.

Scopus ID: 54889017700

Рижкова Н. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5341-0594](https://orcid.org/0000-0002-5341-0594)

Підгайна О. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу імунології та біохімії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2388-3275](https://orcid.org/0000-0003-2388-3275)

Information about authors:

Muzychenko P. F., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Minchenko Zh. M., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Immunogenetics, SI "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Havrylenko T. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Cherniak V. A., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the University Clinic, Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine.

Demidov S. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Medical Genetics, Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine.

Ryzhkova N. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Pidhaina O. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Immunology and Biochemistry, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Музыченко П. Ф., д-р мед. наук, професор каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, г. Київ, Україна.

Мінченко Ж. М., д-р біол. наук, професор, зав. лабораторією імунотетики, ГУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», г. Київ, Україна.

Гавриленко Т. І., д-р біол. наук, професор, зав. відділом імунології та біохімії, ГУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка Н. Д. Стражеско» НАМН України, г. Київ.

Черняк В. А., д-р мед. наук, професор, директор Університетської клініки, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна. Демідов С. В., д-р біол. наук, професор, зав. каф. общей и медицинской генетики, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Украина.

Рижкова Н. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Подгайна Е. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела иммунологии и биохимии, ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] 150 лет концепции «стволовая клетка» / Ю. В. Суханов, Е. А. Воротеляк, А. В. Васильев, В. В. Терских. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2018. Т. 104. № 1. С. 18-30.
- [2] Tiercy J. M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016. Vol. 101. Issue 6. P. 680-687. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.141119>
- [3] Хоменко В. І. Роль реєстрів донорів гемопоетичних стовбурових клітин для аlogenної трансплантації. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2018. № 1-2. С. 49-54.
- [4] Chapter 9. Thirty years of experience in radiation immunogenetics since the Chernobyl accident. *Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath* / eds. D. Bazyka et al. Kyiv : DIA, 2016. P. 190-211. URL : https://nrcrm.gov.ua/downloads/2017/monograph_last.pdf
- [5] Иммуногенетика и трансплантация кроветворных стволовых клеток / Р. М. Хаитов и др. *Иммунология*. 2017. Т. 38. № 4. С. 184-192. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-184-192>
- [6] Хоменко В. І. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин: системно-історичний аспект. *Клітинна та органна трансплантологія*. 2018. Т. 6. № 2. С. 112-117. <https://doi.org/10.22494/cot.v6i2.85>
- [7] Badierah R. A., Uversky V. N., Redwan E. M. Dancing with Trojan horses: an interplay between the extracellular vesicles and viruses. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021. Vol. 39. Issue 8. P. 3034-3060. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1756409>
- [8] Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions / M. Yáñez-Mó et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. 27066 <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- [9] Biology, Pathophysiological Role, and Clinical Implications of Exosomes: A Critical Appraisal / A. T. Jan et al. *Cells*. 2019. Vol. 8. Issue 2. P. 99. <https://doi.org/10.3390/cells8020099>
- [10] Экзосомы: от биологии к клинике / Е. М. Самойлова и др. *Гены и клетки*. 2017. Т. 12. № 24. С. 7-19. <https://doi.org/10.23868/201707024>
- [11] Exosomes: Mechanisms of Uptake / K. J. McKelvey et al. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2015. Vol. 4. P. 7. <https://doi.org/10.5772/61186>
- [12] Hornung S., Dutta S., Bitan G. CNS-Derived Blood Exosomes as a Promising Source of Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 38. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00038>
- [13] Altered Iron Metabolism and Impact in Cancer Biology, Metastasis, and Immunology / R. Brown et al. *Frontiers in Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00476>
- [14] Zininga T., Ramatsui L., Shonhai A. Heat Shock Proteins as Immunomodulators. *Molecules*. 2018. Vol. 23. Issue 11. P. 2846. <https://doi.org/10.3390/molecules23112846>
- [15] Myelin Pathology: Involvement of Molecular Chaperones and the Promise of Chaperonotherapy / F. Scalia et al. *Brain Sciences*. 2019. Vol. 9. Issue 11. P. 297. <https://doi.org/10.3390/brainsci9110297>
- [16] Natural-Killer-Derived Extracellular Vesicles: Immune Sensors and Interactors / C. Federici et al. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00262>
- [17] Hansson G. K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of Internal Medicine*. 2015. Vol. 278. Issue 5. P. 483-493. <https://doi.org/10.1111/joim.12406>
- [18] Козлов В. А. Иммуная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18. № 1. С. 7-17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>
- [19] Weiberg A., Bellinger M., Jin H. Conversations between kingdoms: small RNAs. *Current Opinion in Biotechnology*. 2015. Vol. 32. P. 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.12.025>

- [20] Desd'in-Mico G., Mittelbrunn M. Role of exosomes in the protection of cellular homeostasis. *Cell Adhesion & Migration*. 2017. Vol. 11. Issue 2. P. 127-134. <https://doi.org/10.1080/19336918.2016.1251000>
- [21] Assessing cellular and circulating miRNA recovery: the impact of the RNA isolation method and the quantity of input material / V. El-Khoury et al. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 19529. <https://doi.org/10.1038/srep19529>
- [22] Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications / K. W. Witwer et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 1609206. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1609206>
- [23] Kunze-Schumacher H., Krueger A. The Role of MicroRNAs in Development and Function of Regulatory T Cells – Lessons for a Better Understanding of MicroRNA Biology. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 2185. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02185>
- [24] Hartmann P., Schober A., Weber C. Chemokines and microRNAs in atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015. Vol. 72. Issue 17. P. 3253-3266. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1925-z>
- [25] Selective Deletion of Astroglial FMRP Dysregulates Glutamate Transporter GLT1 and Contributes to Fragile X Syndrome Phenotypes In Vivo / H. Higashimori et al. *The Journal of Neuroscience*. 2016. Vol. 36. Issue 27. P. 7079-7094. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1069-16.2016>
- [26] Exosome biogenesis, secretion and function of exosomal miRNAs in skeletal muscle myogenesis / B. Yue et al. *Cell Proliferation*. 2020. Vol. 53. Issue 7. P. e12857. <https://doi.org/10.1111/cpr.12857>
- [27] MicroRNAs regulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (Review) / S. Peng et al. *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 14. Issue 1. P. 623-629. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5335>
- [28] Joyce D. P., Kerin M. J., Dwyer R. M. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer. *International Journal of Cancer*. 2016. Vol. 139. Issue 7. P. 1443-1448. <https://doi.org/10.1002/ijc.30179>
- [29] Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression / E. D'Asti et al. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2016. Vol. 36. Issue 3. P. 383-407. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0296-1>
- [30] Van Giau V., An S. S. Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2016. Vol. 360. P. 141-52. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.005>
- [31] Coleman B. M., Hill A. F. Extracellular vesicles – Their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2015. Vol. 40. P. 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.007>
- [32] Perez-Hernandez J., Cortes R. Extracellular Vesicles as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus. *Disease Markers*. 2015. P. 613536. <https://doi.org/10.1155/2015/613536>
- [33] Internalization of Vectorized Liposomes Loaded with Plasmid DNA in C6 Glioma Cells / P. A. Mel'nikov et al. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 163. Issue 1. P. 114-122. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3750-x>
- [34] Treatment of glioma by cisplatin-loaded nanogels conjugated with monoclonal antibodies against Cx43 and BSAT1 / V. P. Baklaushev et al. *Drug Delivery*. 2015. Vol. 22. Issue 3. P. 276-85. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.876460>
- [35] From structures to functions: insights into exosomes as promising drug delivery vehicles / J. Ren et al. *Biomaterials Science*. 2016. Vol. 4. Issue 6. P. 910-921. <https://doi.org/10.1039/C5BM00583C>
- [36] Immunogenetics in stem cell donor registry work: The DKMS example (Part 1) / A. H. Schmidt et al. *International Journal of Immunogenetics*. 2020. Vol. 47. Issue 1. P. 13-23. <https://doi.org/10.1111/iji.12471>
- [37] Differentiation of V2a interneurons from human pluripotent stem cells / J. C. Butts et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. Vol. 114. Issue 19. P. 4969-4974. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608254114>
- [38] Gomzikova M. O., Rizvanov A. A. Current Trends in Regenerative Medicine: From Cell to Cell-Free Therapy. *BioNanoScience*. 2017. Vol. 7. P. 240-245. <https://doi.org/10.1007/s12668-016-0348-0>
- [39] Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation / X. Teng et al. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015. Vol. 37. Issue 6. P. 2415-2424. <https://doi.org/10.1159/000438594>
- [40] Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia by promoting angiogenesis in mice / G. W. Hu et al. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015. Vol. 6. Issue 1. P. 10. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0054-6>
- [41] Chalanani A. et al. Live-Cell Imaging of Protease Activity: Assays to Screen Therapeutic Approaches. *Protein Terminal Profiling. Methods in molecular biology* / ed. O. Schilling. 1st ed. New York : Humana Press, 2017. Vol. 1574. P. 215-225. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6850-3_16
- [42] Advances in Exosomes Derived from Different Cell Sources and Cardiovascular Diseases / B. Liang et al. *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020. P. 7298687. <https://doi.org/10.1155/2020/7298687>
- [43] The Art of Intercellular Wireless Communications: Exosomes in Heart Disease and Therapy / M. Patil et al. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019. Vol. 7. P. 315. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00315>
- [44] Nouraei N., Mowla S. J. miRNA therapeutics in cardiovascular diseases: promises and problems. *Frontiers in Genetics*. 2015. Vol. 6. P. 232. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00232>
- [45] Chistiakov D. A., Orekhov A. N., Bobryshev Y. V. Cardiac Extracellular Vesicles in Normal and Infarcted Heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. Issue 1. P. 63. <https://doi.org/10.3390/ijms17010063>
- [46] Yuan M. J., Maghsoudi T., Wang T. Exosomes Mediate the Intercellular Communication after Myocardial Infarction. *International Journal of Medical Sciences*. 2016. Vol. 13. Issue 2. P. 113-116. <https://doi.org/10.7150/ijms.14112>
- [47] Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis / I. E. Hoefler et al. *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. Issue 39. P. 2635-2642. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv236>
- [48] Cypryk W., Nyman T. A., Matikainen S. From Inflammasome to Exosome – Does Extracellular Vesicle Secretion Constitute an Inflammasome-Dependent Immune Response? *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 2188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02188>
- [49] Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway / W. Gao et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016. Vol. 20. Issue 12. P. 2318-2327. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12923>
- [50] Barnes B. J., Somerville C. C. Modulating Cytokine Production via Select Packaging and Secretion From Extracellular Vesicles. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 1040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01040>
- [51] Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis / Y. Zeng et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019. Vol. 8. Issue 1. P. 1629865. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1629865>
- [52] Contribution of neuroblastoma-derived exosomes to the production of pro-tumorigenic signals by bone marrow mesenchymal stromal cells / R. Nakata et al. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2017. Vol. 6. Issue 1. P. 1332941. <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1332941>
- [53] Vilgelm A. E., Richmond A. Chemokines Modulate Immune Surveillance in Tumorigenesis, Metastasis, and Response to Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00333>
- [54] Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF- κ B in endothelial cells / N. Tang et al. *FASEB journal*. 2016. Vol. 30. Issue 9. P. 3097-3106. <https://doi.org/10.1096/fj.201600368RR>
- [55] The CD169 sialoadhesin molecule mediates cytotoxic T-cell responses to tumour apoptotic vesicles / L. V. Black et al. *Immunology & Cell Biology*. 2016. Vol. 94. Issue 5. P. 430-438. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.11>
- [56] CD169+ Macrophages Capture and Dendritic Cells Instruct: The Interplay of the Gatekeeper and the General of the Immune System / J. Grabowska et al. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 2472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02472>
- [57] Влияние иммунопатологических реакций на ремоделирование миокарда и развитие систолической дисфункции сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией / А. В. Руденко и др. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2017. Т. 6. № 3. С. 418-428.
- [58] Рецепторы врожденного иммунитета при атеросклерозе и ревматоидном артрите (обзор литературы) / В. Н. Коваленко и др. *Журнал НАМН України*. 2015. Т. 21. № 2. С. 170-180.
- [59] Иммуные маркеры риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / Е. А. Подгайна и др. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2016. Т. 5. № 3. С. 441-449.
- [60] Libby P., Nahrendorf M., Swirski F. K. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. Vol. 67. Issue 9. P. 1091-1103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048>
- [61] Swirski F. K., Nahrendorf M., Libby P. Mechanisms of Myeloid Cell Modulation of Atherosclerosis. *Microbiology Spectrum*. 2016. Vol. 4. Issue 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0026-2015>
- [62] Роль фактора роста эндотелию сосудов при острых формах ишемической болезни сердца / Т. И. Гавриленко, Н. О. Рижкова, О. М. Пархоменко, Н. В. Довгань. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65. № 5. С. 33-39. <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033>

References

- [1] Sukhanov, Yu. V., Vorotelyak, E. A., Vasiliev, A. V., & Terskikh, V. V. (2018). 150 let kontseptsii «stvolovaya kletka» [150 years of concept of stem cell]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova*, 104(1), 18-30. [in Russian].
- [2] Tiercy, J. M. (2016). How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*, 101(6), 680-687. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.141119>
- [3] Khomenko, V. I. (2018). Rol reiestriv donoriv hemopoetychnykh stovburovykh klityn dlia alohennoi transplantatsii [Role of the registries of hematopoietic stem cell donors in allogeneic transplantation]. *Imunohiia ta alerholohiia: nauka i praktyka*, (1-2), 49-54. [in Ukrainian].
- [4] Bazyka, D., Sushko, V., Chumak, A., Chumak, V., & Yanovych, L. (Eds.). (2016). Chapter 9. Thirty years of experience in radiation immunogenetics since the Chernobyl accident. *Health effects of the Chernobyl accident – thirty years aftermath* (pp. 190-211). DIA. https://nrcrm.gov.ua/downloads/2017/monograph_last.pdf
- [5] Khaitov, R. M., Alekseev, L. P., Trofimov, D. Yu., Kofidi, I. V., & Alekseeva, P. L. (2017). Immunogenetika i transplantatsiya krovetvornykh stvolovykh kletok [Immunogenetics and transplantation of hematopoietic stem cells]. *Immunologiya*, 38(4), 184-192. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-184-192> [in Russian].
- [6] Khomenko, V. I. (2018). Transplantatsiia hemopoetychnykh stovburovykh klityn: systemno-istorychnyi aspekt [Transplantation of hematopoietic stem cells: historical aspects]. *Klitynna ta orhanna transplantolohiia*, 6(2), 112-117. <https://doi.org/10.22494/cot.v6i2.85> [in Ukrainian].
- [7] Badierah, R. A., Uversky, V. N., & Redwan, E. M. (2021). Dancing with Trojan horses: an interplay between the extracellular vesicles and viruses. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(8), 3034-3060. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1756409>
- [8] Yáñez-Mó, M., Siljander, P. R., Andreu, Z., Zavec, A. B., Borrás, F. E., Buzas, E. I., Buzas, K., Casal, E., Cappello, F., Carvalho, J., Colás, E., Cordeiro-da Silva, A., Fais, S., Falcon-Perez, J. M., Ghoibrial, I. M., Giebel, B., Gimona, M., Graner, M., Gursel, I., Gursel, M., ... De Wever, O. (2015). Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *Journal of Extracellular Vesicles*, 4(1), Article 27066. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.27066>
- [9] Jan, A. T., Rahman, S., Khan, S., Tasduq, S. A., & Choi, I. (2019). Biology, Pathophysiological Role, and Clinical Implications of Exosomes: A Critical Appraisal. *Cells*, 8(2), Article 99. <https://doi.org/10.3390/cells8020099>
- [10] Samoylova, E. M., Kalsin, V. A., Bespalova, V. A., Devichensky, V. M., & Baklaushev, V. P. (2017). Ekzozomy: ot biologii k klinike [Exosomes: from biology to clinics]. *Geny i kletki*, 12(24), 7-20. <https://doi.org/10.23868/201707024> [in Russian].
- [11] McKelvey, K. J., Powell, K. L., Ashton, A. W., Morris, J. M., & McCracken, S. A. (2015). Exosomes: Mechanisms of Uptake. *Journal of Circulating Biomarkers*, 4, Article 7. <https://doi.org/10.5772/61186>
- [12] Hornung, S., Dutta, S., & Bitan, G. (2020). CNS-Derived Blood Exosomes as a Promising Source of Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, Article 38. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00038>
- [13] Brown, R., Richardson, K. L., Kabir, T. D., Trinder, D., Ganss, R., & Leedman, P. J. (2020). Altered Iron Metabolism and Impact in Cancer Biology, Metastasis, and Immunology. *Frontiers in Oncology*, 10, Article 476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00476>
- [14] Zininga, T., Ramatsui, L., & Shonhai, A. (2018). Heat Shock Proteins as Immunomodulators. *Molecules*, 23(11), Article 2846. <https://doi.org/10.3390/molecules23112846>
- [15] Scalia, F., Marino Gammazza, A., Conway de Macario, E., Macario, A., & Cappello, F. (2019). Myelin Pathology: Involvement of Molecular Chaperones and the Promise of Chaperonotherapy. *Brain Sciences*, 9(11), Article 297. <https://doi.org/10.3390/brainsci9110297>
- [16] Federici, C., Shahaj, E., Cecchetti, S., Camerini, S., Casella, M., Iessi, E., Camisaschi, C., Paolino, G., Calvieri, S., Ferro, S., Cova, A., Squarcina, P., Bertuccini, L., Iosi, F., Huber, V., & Lugini, L. (2020). Natural-Killer-Derived Extracellular Vesicles: Immune Sensors and Interactors. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 262. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00262>
- [17] Hansson, G. K., Libby, P., & Tabas, I. (2015). Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of Internal Medicine*, 278(5), 483-493. <https://doi.org/10.1111/joim.12406>
- [18] Kozlov, V. A. (2019). Immunnaya paradigma i immunosuppressornaya dominantna v patogeneze osnovnykh zabolovanii sovremenogo cheloveka [Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of the modern man]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 18(1), 7-17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17> [in Russian].
- [19] Weiberg, A., Bellinger, M., & Jin, H. (2015). Conversations between kingdoms: small RNAs. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 207-215. <http://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.12.025>
- [20] Desd' in-Mico, G. & Mittelbrunn, M. (2017). Role of exosomes in the protection of cellular homeostasis. *Cell Adhesion & Migration*, 11(2), 127-134. <http://doi.org/10.1080/19336918.2016.1251000>
- [21] El-Khoury, V., Pierson, S., Kaoma, T., Bernardin, F., & Berchem, G. (2016). Assessing cellular and circulating miRNA recovery: the impact of the RNA isolation method and the quantity of input material. *Scientific Reports*, 6, Article 19529. <https://doi.org/10.1038/srep19529>
- [22] Witwer, K. W., Van Balkom, B., Bruno, S., Choo, A., Dominici, M., Gimona, M., Hill, A. F., De Kleijn, D., Koh, M., Lai, R. C., Mitsialis, S. A., Ortiz, L. A., Rohde, E., Asada, T., Toh, W. S., Weiss, D. J., Zheng, L., Giebel, B., & Lim, S. K. (2019). Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *Journal of Extracellular Vesicles*, 8(1), Article 1609206. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1609206>
- [23] Kunze-Schumacher, H., & Krueger, A. (2020). The Role of MicroRNAs in Development and Function of Regulatory T Cells – Lessons for a Better Understanding of MicroRNA Biology. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 2185. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02185>
- [24] Hartmann, P., Schober, A., & Weber, C. (2015). Chemokines and microRNAs in atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(17), 3253-3266. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1925-z>
- [25] Higashimori, H., Schin, C. S., Chiang, M. S., Morel, L., Shoneye, T. A., Nelson, D. L., & Yang, Y. (2016). Selective Deletion of Astroglial FMRP Dysregulates Glutamate Transporter GLT1 and Contributes to Fragile X Syndrome Phenotypes In Vivo. *The Journal of Neuroscience*, 36(27), 7079-7094. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1069-16.2016>
- [26] Yue, B., Yang, H., Wang, J., Ru, W., Wu, J., Huang, Y., Lan, X., Lei, C., & Chen, H. (2020). Exosome biogenesis, secretion and function of exosomal miRNAs in skeletal muscle myogenesis. *Cell Proliferation*, 53(7), Article e12857. <https://doi.org/10.1111/cpr.12857>
- [27] Peng, S., Gao, D., Gao, C., Wei, P., Niu, M., & Shuai, C. (2016). MicroRNAs regulate signaling pathways in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (Review). *Molecular Medicine Reports*, 14(1), 623-629. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5335>
- [28] Joyce, D. P., Kerin, M. J., & Dwyer, R. M. (2016). Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for breast cancer. *International Journal of Cancer*, 139(7), 1443-1448. <https://doi.org/10.1002/ijc.30179>
- [29] D'Asti, E., Chennakrishnaiah, S., Lee, T. H., & Rak, J. (2016). Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 36(3), 383-407. <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0296-1>
- [30] Van Giau, V., & An, S. S. (2016). Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 360, 141-152. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.005>
- [31] Coleman, B. M., & Hill, A. F. (2015). Extracellular vesicles – Their role in the packaging and spread of misfolded proteins associated with neurodegenerative diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 40, 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.007>
- [32] Perez-Hernandez, J., & Cortes, R. (2015). Extracellular Vesicles as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus. *Disease Markers*, 2015, Article 613536. <https://doi.org/10.1155/2015/613536>
- [33] Mel'nikov, P. A., Baklaushev, V. P., Gabashvili, A. N., Nukolova, N. V., Kuznetsov, I. I., Cherepanov, S. A., Koshkin, F. A., Leopold, A. V., & Chekhonin, V. P. (2017). Internalization of Vectorized Liposomes Loaded with Plasmid DNA in C6 Glioma Cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 163(1), 114-122. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3750-x>
- [34] Baklaushev, V. P., Nukolova, N. N., Khalansky, A. S., Gurina, O. I., Yusubalieva, G. M., Grinenko, N. P., Gubskiy, I. L., Melnikov, P. A., Kardashova, K., Kabanov, A. V., & Chekhonin, V. P. (2015). Treatment of glioma by cisplatin-loaded nanogels conjugated with monoclonal antibodies against Cx43 and BSAT1. *Drug Delivery*, 22(3), 276-285. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.876460>
- [35] Ren, J., He, W., Zheng, L., & Duan, H. (2016). From structures to functions: insights into exosomes as promising drug delivery vehicles. *Bio-materials Science*, 4(6), 910-921. <https://doi.org/10.1039/c5bm00583c>
- [36] Schmidt, A. H., Sauter, J., Baier, D. M., Daiss, J., Keller, A., Klusmeier, A., Mengling, T., Rall, G., Riethmüller, T., Schöff, G., Solloch, U. V., Torosian, T., Means, D., Kelly, H., Jagannathan, L., Paul, P., Giani, A. S., Hildebrand, S., Schumacher, S., Markert, J., ... Schetelig, J. (2020). Immunogenetics in stem cell donor registry work: The DKMS example (Part 1). *International Journal of Immunogenetics*, 47(1), 13-23. <https://doi.org/10.1111/iji.12471>
- [37] Butts, J. C., McCreedy, D. A., Martinez-Vargas, J. A., Mendoza-Camacho, F. N., Hookway, T. A., Gifford, C. A., Taneja, P., Noble-Haueslein, L., & McDevitt, T. C. (2017). Differentiation of V2a interneurons from human pluripotent stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(19), 4969-4974. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608254114>
- [38] Gomzikova, M. O., & Rizvanov, A. A. (2017). Current Trends in Regenerative Medicine: From Cell to Cell-Free Therapy. *BioNanoScience*, 7, 240-245. <https://doi.org/10.1007/s12668-016-0348-0>

- [39] Teng, X., Chen, L., Chen, W., Yang, J., Yang, Z., & Shen, Z. (2015). Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Improve the Microenvironment of Infarcted Myocardium Contributing to Angiogenesis and Anti-Inflammation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37(6), 2415-2424. <https://doi.org/10.1159/000438594>
- [40] Hu, G. W., Li, Q., Niu, X., Hu, B., Liu, J., Zhou, S. M., Guo, S. C., Lang, H. L., Zhang, C. Q., Wang, Y., & Deng, Z. F. (2015). Exosomes secreted by human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells attenuate limb ischemia by promoting angiogenesis in mice. *Stem Cell Research & Therapy*, 6(1), Article 10. <https://doi.org/10.1186/scri546>
- [41] Chalasani, A., Ji, K., Sameni, M., Mazumder, S. H., Xu, Y., Moin, K., & Sloane, B. F. (2017). Live-Cell Imaging of Protease Activity: Assays to Screen Therapeutic Approaches. In O. Schilling (Ed.), *Protein Terminal Profiling* (1st ed, Vol. 1574, 215-225). *Methods in molecular biology*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6850-3_16
- [42] Liang, B., He, X., Zhao, Y. X., Zhang, X. X., & Gu, N. (2020). Advances in Exosomes Derived from Different Cell Sources and Cardiovascular Diseases. *BioMed Research International*, 2020, Article 7298687. <https://doi.org/10.1155/2020/7298687>
- [43] Patil, M., Henderson, J., Luong, H., Annamalai, D., Sreejit, G., & Krishnamurthy, P. (2019). The Art of Intercellular Wireless Communications: Exosomes in Heart Disease and Therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, Article 315. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00315>
- [44] Nouraei, N., & Mowla, S. J. (2015). miRNA therapeutics in cardiovascular diseases: promises and problems. *Frontiers in Genetics*, 6, Article 232. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00232>
- [45] Chistiakov, D. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2016). Cardiac Extracellular Vesicles in Normal and Infarcted Heart. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1), Article 63. <https://doi.org/10.3390/ijms17010063>
- [46] Yuan, M. J., Maghsoudi, T., & Wang, T. (2016). Exosomes Mediate the Intercellular Communication after Myocardial Infarction. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(2), 113-116. <https://doi.org/10.7150/ijms.14112>
- [47] Hoefler, I. E., Steffens, S., Ala-Korpela, M., Bäck, M., Badimon, L., Bouchat-Piallat, M. L., Boulanger, C. M., Caligiuri, G., Dimmeler, S., Egido, J., Evans, P. C., Guzik, T., Kwak, B. R., Landmesser, U., Mayr, M., Monaco, C., Pasterkamp, G., Tuñón, J., Weber, C., & ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology. (2015). Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *European Heart Journal*, 36(39), 2635-2642. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv236>
- [48] Cypriak, W., Nyman, T. A., & Matikainen, S. (2018). From Inflammasome to Exosome – Does Extracellular Vesicle Secretion Constitute an Inflammasome-Dependent Immune Response? *Frontiers in Immunology*, 9, Article 2188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02188>
- [49] Gao, W., Liu, H., Yuan, J., Wu, C., Huang, D., Ma, Y., Zhu, J., Ma, L., Guo, J., Shi, H., Zou, Y., & Ge, J. (2016). Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20(12), 2318-2327. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12923>
- [50] Barnes, B. J., & Somerville, C. C. (2020). Modulating Cytokine Production via Select Packaging and Secretion From Extracellular Vesicles. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 1040. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01040>
- [51] Zeng, Y., Yao, X., Liu, X., He, X., Li, L., Liu, X., Yan, Z., Wu, J., & Fu, B. M. (2019). Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis. *Journal of Extracellular Vesicles*, 8(1), Article 1629865. <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1629865>
- [52] Nakata, R., Shimada, H., Fernandez, G. E., Fanter, R., Fabbri, M., Malvar, J., Zimmermann, P., & DeClerck, Y. A. (2017). Contribution of neuroblastoma-derived exosomes to the production of pro-tumorigenic signals by bone marrow mesenchymal stromal cells. *Journal of Extracellular Vesicles*, 6(1), Article 1332941. <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1332941>
- [53] Vilgelm, A. E., & Richmond, A. (2019). Chemokines Modulate Immune Surveillance in Tumorigenesis, Metastasis, and Response to Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 10, Article 333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00333>
- [54] Tang, N., Sun, B., Gupta, A., Rempel, H., & Pulliam, L. (2016). Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF- κ B in endothelial cells. *FASEB Journal*, 30(9), 3097-3106. <https://doi.org/10.1096/fj.201600368RR>
- [55] Black, L. V., Saunderson, S. C., Coutinho, F. P., Muhsin-Sharafaldine, M. R., Damani, T. T., Dunn, A. C., & McLellan, A. D. (2016). The CD169 sialoadhesin molecule mediates cytotoxic T-cell responses to tumour apoptotic vesicles. *Immunology & Cell Biology*, 94(5), 430-438. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.111>
- [56] Grabowska, J., Lopez-Venegas, M. A., Affandi, A. J., & den Haan, J. (2018). CD169+ Macrophages Capture and Dendritic Cells Instruct: The Interplay of the Gatekeeper and the General of the Immune System. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 2472. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02472>
- [57] Rudenko, A., Gavrilenko, T., Rasputnyak, O., Lomakovskiy, A., Rizhkova, N., & Podgaynaya, E. (2017). Vliyanie immunopatologicheskikh reaktsii na remodelirovaniye miokarda i razvitiye sistolicheskoi disfunktsii serdtsa u patsientov s ishemicheskoi kardiomiopatiei [Influence of immunopathological reactions on myocardial remodeling and development of systolic dysfunction of the heart in patients with ischemic cardiomyopathy]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 6(3), 418-428. [in Russian].
- [58] Kovalenko, V. N., Gavrilenko, T. I., Ryzhkova, N. A., Parkhomenko, A. N., Iliencko, I. N., & Lomakovskiy, A. N. (2015). Retseptory vrozhdennogo immuniteta pri ateroskleroze i revmatoidnom artrite (obzor literatury) [Receptors of innate immunity at atherosclerosis and rheumatoid arthritis (review of literature)]. *Zhurnal NAMN Ukrainy*, 21(2), 170-180. [in Russian].
- [59] Podgaynaya, E., Gavrilenko, T., Lomakovskiy, A., Rizhkova, N., & Yakushko, L. (2016). Immunnye markery riska razvitiya serdechno-sosudistyykh sobytiy u patsientov so stabil'noi ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa [Immune markers of the risk of cardiovascular events in patients with stable cardiac ischemia]. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 5(3), 441-449. [in Russian].
- [60] Libby, P., Nahrendorf, M., & Swirski, F. K. (2016). Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *Journal of the American College of Cardiology*, 67(9), 1091-1103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.048>
- [61] Swirski, F. K., Nahrendorf, M., & Libby, P. (2016). Mechanisms of Myeloid Cell Modulation of Atherosclerosis. *Microbiology Spectrum*, 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0026-2015>
- [62] Gavrilenko, T. I., Ryzhkova, N. O., Parkhomenko, O. M., & Dovgan, N. V. (2019). Rol faktora rostu endoteliiu sudyn pry hostrykh formakh ishemichnoi khvoroby serdtsia [Physiological significance of vascular endothelial growth factor in patients with acute forms of coronary artery disease]. *Fiziolohichniy zhurnal*, 65(5), 33-39. <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033> [in Ukrainian].