

РОЛЬ ЭКЗОСОМ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ ПОЧКИ



Карабаева Гулчехра Худойбердиевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

БУЙРАКДАГИ ХУЖАЙРАЛАРАРО КОММУНИКАЦИЯДА ЭКЗОСОМАЛАР ВА ХУЖАЙРАДАН ТАШҚАРИ ВЕЗИКУЛАЛАРНИНГ РОЛИ

Карабаева Гулчехра Худойбердиевна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

ROLE OF EXOSOMES AND EXTRACELLULAR VESICLES IN INTERCELLULAR COMMUNICATION IN THE KIDNEY

Karabaeva Gulchehra Khudoberdievna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Мақолада буйрак тўқимасининг хужайралараро алоқасида экзосомалар ва бошқа хужайрадан ташқари нуфакчаларнинг роли ҳақидаги замонавий тасаввурларнинг кенгайтирилган шарҳи келтирилган. Хужайра ташқарисидидаги везикулаларнинг биогенези ва таснифи, уларнинг молекуляр таркиби, нефрон ва интерстицийдаги асосий хужайра манбалари, шунингдек, нишон хужайралар билан ўзаро таъсир механизмлари кўриб чиқилган. Сурункали буйрак касаллиги, тубулоинтерстициал яллиғланиш, фиброз, диабетик нефропатия ва эндотелиал-подоцитлар дисфункция патогенезида экзосомаларнинг иштирокига алоҳида эътибор қаратилган. Экзосомал микроРНК, оқсиллар ва липид медиаторлари реципиент хужайралар фенотипини ўзгартира олиши, яллиғланиш олди ва профибротик сигнал йўллари фаоллаштириши ва шу билан буйрак зарарланишининг зўрайишини қўллаб-қувватлаши кўрсатилган. Шу билан бирга, хужайрадан ташқари везикулалар истиқболли ноинвазив биомаркерлар ва биологик фаол молекулаларнинг потенциал терапевтик ташувчилари сифатида кўриб чиқилади.

Калим сўзлар: экзосомалар, хужайра ташқарисидидаги везикулалар, буйрак, хужайралараро коммуникация, сурункали буйрак касаллиги, микроРНК, фиброз, биомаркерлар.

Abstract. The article provides an expanded overview of modern ideas about the role of exosomes and other extracellular vesicles in intercellular communication of renal tissue. The biogenesis and classification of extracellular vesicles, their molecular composition, the main cellular sources in the nephron and interstitium, as well as the mechanisms of interaction with target cells are considered. Particular attention is paid to the participation of exosomes in the pathogenesis of chronic kidney disease, tubulointerstitial inflammation, fibrosis, diabetic nephropathy and endothelial-podocyte dysfunction. It has been shown that exosomal microRNAs, proteins and lipid mediators are able to change the phenotype of recipient cells, activate pro-inflammatory and pro-fibrotic signaling pathways and thereby support the progression of renal damage. At the same time, extracellular vesicles are considered promising non-invasive biomarkers and potential therapeutic carriers of biologically active molecules.

Key words: exosomes, extracellular vesicles, kidney, intercellular communication, chronic kidney disease, microRNA, fibrosis, biomarkers.

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из наиболее значимых проблем современной медицины. Она характеризуется стойким снижением функции почек, прогрессирующей утратой нефронов, высоким риском терминальной почечной недостаточности и существенным увеличением сердечно-сосудистой

смертности. В основе прогрессирования ХБП лежит сложный комплекс взаимосвязанных процессов, включающих хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, активацию фиброгенеза, ремоделирование интерстиция, повреждение тубулярного эпителия и постепенное нарушение архитектоники почечной ткани [5, 9].

Традиционно патогенез хронического поражения почек рассматривался преимущественно с позиции гуморального влияния цитокинов, хемокинов, факторов роста и медиаторов оксидативного стресса. Однако за последние годы стало очевидно, что межклеточная коммуникация в почечной ткани осуществляется не только посредством растворимых факторов. Важную роль в передаче сигналов между клетками нефрона, интерстиция, сосудистого русла и иммунной системы играют внеклеточные везикулы (extracellular vesicles, EVs), представляющие собой мембранные наноструктуры, выделяемые практически всеми типами клеток [3, 4, 12].

Внеклеточные везикулы включают экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца. Несмотря на различия в происхождении, размере и молекулярном составе, все они способны переносить белки, липиды, матричные РНК, микроРНК, длинные некодирующие РНК и другие биологически активные молекулы. Благодаря этому EVs участвуют в регуляции физиологических процессов и одновременно могут выступать активными медиаторами патологических реакций [2, 12].

Для нефрологии изучение внеклеточных везикул имеет особое значение. Почка обладает сложной клеточной организацией, где нормальное функционирование зависит от постоянного обмена сигналами между подоцитами, эндотелиальными клетками клубочков, мезангиальными клетками, тубулярным эпителием, фибробластами и иммунными клетками. Нарушение этой коммуникации при ишемии, гипергликемии, протеинурии, токсическом воздействии или воспалении становится одним из факторов прогрессирования нефропатии [3, 5, 10].

Особое внимание привлекают мочевые экзосомы. Они формируются клетками разных отделов нефрона и, попадая в мочу, сохраняют молекулярные признаки клеточного источника. Это открывает возможности для ранней неинвазивной диагностики повреждения клубочков, канальцев и интерстиция, а также для мониторинга активности фиброза и воспаления [3, 6, 7]. В связи с этим изучение роли экзосом и внеклеточных везикул в межклеточной коммуникации почки является актуальным направлением современной экспериментальной и клинической нефрологии.

Биогенез и классификация внеклеточных везикул. Внеклеточные везикулы представляют собой гетерогенную группу мембранных структур, различающихся по размеру, происхождению, механизму образования и функциональному назначению. Наиболее часто выделяют три основные категории: экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца. Такая классификация яв-

ляется условной, поскольку в биологических жидкостях разные субпопуляции EVs могут частично перекрываться по размеру и составу, что создает методологические трудности при их выделении и анализе [1, 12].

Экзосомы являются наиболее изученной фракцией внеклеточных везикул. Их размер обычно составляет 30-150 нм. Биогенез экзосом связан с эндосомальным путем. В цитоплазме клетки формируются ранние эндосомы, которые затем превращаются в поздние эндосомы. В их мембране происходит инвагинация с образованием интралюминальных везикул, а поздние эндосомы превращаются в мультивезикулярные тельца. После слияния мультивезикулярных телец с плазматической мембраной интралюминальные везикулы высвобождаются во внеклеточное пространство и функционируют как экзосомы [2, 12].

Формирование экзосом регулируется несколькими молекулярными системами. Важное значение имеет комплекс ESCRT, участвующий в сортировке белков и формировании интралюминальных везикул. Наряду с ESCRT-зависимыми механизмами описаны ESCRT-независимые пути, связанные с церамидами, тетраспанинами и липидными микродоменами. Эти механизмы определяют избирательную упаковку белков, нуклеиновых кислот и липидов в экзосомы, что объясняет их специфический молекулярный профиль при разных физиологических и патологических состояниях.

Микровезикулы, или эктосомы, имеют более крупный размер, обычно от 100 до 1000 нм, и формируются путем прямого отпочкования плазматической мембраны. Их образование сопровождается перестройкой цитоскелета, изменением асимметрии мембранных фосфолипидов и повышением внутриклеточного уровня кальция. В отличие от экзосом, микровезикулы в большей степени отражают состав плазматической мембраны клетки-источника, включая поверхностные рецепторы, адгезивные молекулы и ферменты [1, 4].

Апоптотические тельца являются наиболее крупными внеклеточными везикулами и формируются во время программированной клеточной гибели. Их диаметр может достигать нескольких микрометров. Они содержат фрагменты цитоплазмы, органеллы и элементы ядерного материала. Долгое время апоптотические тельца рассматривались преимущественно как механизм утилизации клеточного содержимого, однако в настоящее время показано, что они также могут участвовать в иммунной регуляции, презентации антигенов и передаче сигналов окружающим клеткам [12].

Таблица 1. Основные типы внеклеточных везикул и их биологические особенности

Тип везикул	Размер	Механизм образования	Основное содержимое	Функциональное значение
Экзосомы	30-150 нм	Эндосомальный путь, мультивезикулярные тельца	Белки, липиды, микроРНК, мРНК, тетраспанины	Точная передача сигналов, регуляция воспаления, фиброза и регенерации
Микровезикулы	100-1000 нм	Отпочкование плазматической мембраны	Мембранные белки, рецепторы, ферменты, РНК	Быстрая передача поверхностных клеточных сигналов и медиаторов активации
Апоптотические тельца	До 5000 нм	Фрагментация клетки при апоптозе	Фрагменты цитоплазмы, органеллы, ядерный материал	Утилизация клеточного содержимого, иммунная регуляция, презентация антигенов

Механизмы взаимодействия EVs с клетками-мишенями. Внеклеточные везикулы реализуют свои эффекты несколькими способами. Первый путь связан с взаимодействием поверхностных лигандов везикулы с рецепторами клеток-мишеней. В этом случае передача сигнала может происходить без внутреннего поглощения везикулы, через активацию рецептор-зависимых каскадов. Второй путь заключается в слиянии мембраны EVs с плазматической мембраной клетки-реципиента с последующим высвобождением содержимого в цитоплазму. Третий механизм включает эндоцитоз, фагоцитоз или макропиноцитоз везикул, после чего их молекулярный груз высвобождается и влияет на внутриклеточные процессы [2, 4].

Биологический эффект EVs зависит не только от их количества, но и от качественного состава. При физиологических условиях везикулы поддерживают межклеточный обмен информацией и адаптацию клеток к изменяющимся условиям микроокружения. При повреждении почки их молекулярный состав меняется: возрастает содержание провоспалительных медиаторов, профибротических микроРНК, белков стресса, компонентов комплемента и молекул, влияющих на метаболизм клеток-мишеней. Именно это делает EVs не пассивными маркерами повреждения, а активными участниками патологического процесса.

Клеточные источники внеклеточных везикул в почке. Почка является органом с высокой структурной и функциональной специализацией. В ее составе выделяют клетки клубочкового аппарата, проксимальных и дистальных канальцев, петли Генле, собирательных трубочек, интерстиция, сосудистой стенки и иммунного микроокружения. Каждая из этих клеточных популяций способна секретировать внеклеточные везикулы, обладающие собственным молекулярным профилем [3, 7].

Подоциты выделяют везикулы, содержащие белки цитоскелета, компоненты щелевой диа-

фрагмы и регуляторные РНК. Изменение состава подоцитарных EVs может отражать раннее повреждение клубочкового фильтрационного барьера. При протеинурии, гипергликемии и иммунном воспалении такие везикулы способны передавать сигналы эндотелиальным и мезангиальным клеткам, усиливая нарушение клубочковой микроархитектоники.

Эндотелиальные клетки клубочковых капилляров секретируют EVs, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости эндотелия, коагуляции и воспалительного ответа. При эндотелиальной дисфункции везикулы могут содержать молекулы адгезии, провоспалительные белки и микроРНК, усиливающие взаимодействие эндотелия с лейкоцитами. Это особенно важно при диабетической нефропатии, гипертоническом поражении почек и ишемическом повреждении.

Тубулярные эпителиальные клетки являются одним из основных источников мочевых экзосом. В физиологических условиях они участвуют в регуляции ионного транспорта, водно-электролитного обмена и адаптации нефрона к метаболическим изменениям. При повреждении тубулярного эпителия секретлируемые экзосомы приобретают провоспалительный и профибротический профиль, способствуя активации интерстициальных фибробластов и иммунных клеток [5, 9].

Интерстициальные фибробласты и миофибробласты также могут выделять EVs, поддерживающие ремоделирование внеклеточного матрикса. При прогрессировании ХБП формируется патологический обмен сигналами между поврежденными канальцевыми клетками, макрофагами и фибробластами. Такой обмен способствует поддержанию хронического воспаления и переходу острого повреждения в хронический фиброз.

Экзосомы в физиологической межклеточной коммуникации почки. В нормальных условиях экзосомы участвуют в поддержании гомеостаза почечной ткани. Они обеспечивают об-

мен информацией между клетками одного сегмента нефрона и между разными его отделами. Например, тубулярные клетки могут передавать молекулы, влияющие на транспорт натрия, воды и органических веществ. Благодаря этому нефрон адаптируется к изменениям гемодинамики, осмотической нагрузки, кислотно-щелочного состояния и гормональной регуляции.

Экзосомы способны переносить ферменты, рецепторы и регуляторные РНК, которые изменяют активность клеток-реципиентов. Такой механизм особенно важен в условиях, когда клетка должна быстро перестроить свою функцию без длительного синтеза новых медиаторов. Везикулы могут усиливать или ослаблять определенные сигнальные каскады, влиять на энергетический обмен, экспрессию транспортных белков и устойчивость клеток к стрессу.

Физиологическая роль EVs также связана с удалением избыточных или поврежденных клеточных компонентов. Выделение везикул помогает клетке освобождаться от некоторых белков, липидов и нуклеиновых кислот. Таким образом, EVs выполняют не только сигнальную, но и гомеостатическую функцию, поддерживая внутриклеточное равновесие и межклеточную согласованность почечной ткани [1, 2].

Роль экзосом в патогенезе хронической болезни почек. При повреждении почечной ткани экзосомальная коммуникация приобретает иной характер. Поврежденные клетки начинают секретировать везикулы, обогащенные молекулами стресса, провоспалительными медиаторами, профибротическими микроРНК и белками, связанными с нарушением метаболизма. В результате EVs превращаются в механизм распространения патологического сигнала от ограниченного участка повреждения на окружающие клетки [5, 9, 11].

Одним из центральных механизмов прогрессирования ХБП является тубулоинтерстициальное воспаление. При протеинурии и токсическом воздействии тубулярные эпителиальные клетки секретируют экзосомы, содержащие хемокины и микроРНК, которые привлекают моноциты и способствуют активации макрофагов. В экспериментальных исследованиях показано, что экзосомальный перенос CCL2 из тубулярных эпителиальных клеток играет значимую роль в альбумин-индуцированном воспалении интерстиция [8].

Под влиянием EVs активируются сигнальные пути NF- κ B, TGF- β /Smad, MAPK и другие внутриклеточные каскады. Это приводит к усилению синтеза провоспалительных цитокинов, экспрессии молекул адгезии, активации макрофагов и поддержанию воспалительной инфильтрации. В результате формируется самоподдерживающийся

патологический круг: воспаление усиливает повреждение тубулярных клеток, поврежденные клетки выделяют измененные везикулы, а эти везикулы поддерживают дальнейшее воспаление.

Фиброз является ключевым морфологическим проявлением прогрессирования ХБП. Экзосомы участвуют в активации фибробластов и их трансформации в миофибробласты, которые синтезируют коллаген, фибронектин и другие компоненты внеклеточного матрикса. Особенно важен путь TGF- β /Smad. Везикулы могут переносить сам TGF- β , регуляторные РНК или белки, усиливающие экспрессию профибротических генов [10, 11].

Другим значимым механизмом является эпителиально-мезенхимальный переход. Под воздействием экзосомальных сигналов тубулярные эпителиальные клетки теряют часть эпителиальных свойств, снижают экспрессию адгезивных молекул и приобретают признаки мезенхимального фенотипа. Это сопровождается повышением продукции матриксных белков и усилением ремоделирования интерстиция.

При диабетической болезни почек экзосомы участвуют в передаче сигналов, связанных с гипергликемией, оксидативным стрессом и воспалением. Они могут изменять фенотип подоцитов, эндотелиальных клеток и тубулярного эпителия, усиливая альбуминурию, повреждение фильтрационного барьера и тубулоинтерстициальный фиброз. Систематические обзоры последних лет подчеркивают, что EVs при диабетической нефропатии имеют значение одновременно как патогенетические медиаторы, диагностические биомаркеры и потенциальные терапевтические инструменты [4, 6].

Экзосомальные микроРНК в регуляции почечного повреждения. МикроРНК, входящие в состав экзосом, являются одним из наиболее значимых компонентов везикулярного груза. Они регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, связываясь с матричными РНК и подавляя трансляцию или способствуя деградации мРНК. В составе экзосом микроРНК защищены от ферментативной деградации, поэтому они устойчиво сохраняются во внеклеточной среде, моче и плазме крови [6, 10].

Одной из наиболее изученных профибротических микроРНК является miR-21. При повреждении почечной ткани ее экспрессия возрастает в тубулярных клетках и экзосомах. miR-21 подавляет антифибротические гены, усиливает TGF- β -зависимые механизмы и способствует накоплению внеклеточного матрикса. Повышение уровня miR-21 рассматривается как один из маркеров активного фиброгенеза и неблагоприятного течения ХБП [10, 11].

miR-192 также участвует в патогенезе диабетической нефропатии и других вариантов хронического поражения почек. Ее изменение связано с регуляцией генов, отвечающих за синтез коллагена и матриксных белков. В условиях гипергликемии и активации TGF-beta-сигналикации miR-192 может усиливать профибротическую перестройку ткани.

В отличие от miR-21 и miR-192, микроРНК семейства miR-29 и miR-200 обладают преимущественно антифибротическим действием. Снижение их уровня приводит к ослаблению контроля над экспрессией генов коллагена, фибронектина и других компонентов матрикса. Поэтому дисбаланс между профибротическими и антифибротическими микроРНК является одним из молекулярных механизмов прогрессирования почечного фиброза.

Экзосомальные микроРНК также способны модулировать иммунный ответ. Они влияют на поляризацию макрофагов, продукцию цитокинов, активность эндотелиальных клеток и миграцию иммунных клеток. Это подтверждает, что микроРНК в составе EVs не являются только маркерами повреждения, а активно участвуют в формировании патологической межклеточной коммуникации.

Внеклеточные везикулы как биомаркеры заболеваний почек. Использование внеклеточных везикул в качестве биомаркеров является одним из наиболее перспективных направлений нефрологии. В отличие от традиционных показателей, таких как креатинин, скорость клубочковой фильтрации и протеинурия, EVs могут отражать более ранние молекулярные изменения в конкретных клеточных популяциях почки. Особенно важны мочевые экзосомы, поскольку они непосредственно связаны с клетками нефрона и содержат белки и нуклеиновые кислоты, характерные для подоцитов, тубулярного эпителия и других структур [3, 7].

Изменение состава мочевых экзосом может указывать на раннее повреждение подоцитов, нарушение канальцевого транспорта, развитие тубулоинтерстициального воспаления или активацию фиброза. Например, появление или изменение концентрации подоцитарных белков может свидетельствовать о повреждении клубочкового фильтрационного барьера. Изменение уровня тубулярных транспортных белков отражает повреждение канальцевого эпителия.

Диагностический интерес представляют также экзосомальные микроРНК. Повышение miR-21 и miR-192, а также снижение антифибротических miR-29 и miR-200 могут отражать активность фиброза. Важным преимуществом микроРНК является их относительная стабильность в биологических жидкостях. Это позволяет рас-

сматривать их как кандидаты для разработки неинвазивных тестов ранней диагностики, оценки прогноза и мониторинга эффективности терапии [6, 10, 11].

Однако внедрение EVs в клиническую практику ограничено рядом проблем. До сих пор отсутствуют полностью унифицированные методы выделения и количественного анализа внеклеточных везикул. Используются ультрацентрифугирование, иммунная аффинная изоляция, преципитация, хроматография и микрофлюидные технологии, но результаты, полученные разными методами, могут существенно отличаться. Кроме того, биологические жидкости содержат гетерогенные популяции везикул, липопротеины и белковые агрегаты, что осложняет стандартизацию [1, 12].

Для практического применения необходимо разработать воспроизводимые протоколы выделения EVs, определить референсные значения для разных биомаркеров, стандартизировать условия хранения образцов и создать клинически валидированные панели маркеров. Только после этого экзосомальная диагностика сможет перейти из области экспериментальных исследований в рутинную нефрологическую практику.

Терапевтический потенциал экзосом.

Помимо диагностического значения, внеклеточные везикулы обладают значительным терапевтическим потенциалом. Экзосомы рассматриваются как естественные наноносители системы, способные доставлять биологически активные молекулы к клеткам-мишеням. Их мембранная структура обеспечивает относительную биосовместимость, защиту содержимого от деградации и возможность направленного взаимодействия с определенными клеточными типами.

В экспериментальных моделях показано, что везикулы, полученные от мезенхимальных стромальных клеток, способны уменьшать повреждение канальцев, снижать выраженность воспаления, стимулировать регенерацию эпителия и ограничивать фиброз [1]. Эти эффекты связывают с переносом микроРНК, антиапоптотических белков, факторов ангиогенеза и молекул, регулирующих иммунный ответ.

Перспективным направлением является инженерная модификация экзосом. Теоретически они могут быть использованы для доставки антифибротических микроРНК, малых интерферирующих РНК, противовоспалительных молекул или лекарственных препаратов непосредственно в поврежденную почечную ткань. Такой подход может повысить эффективность терапии и уменьшить системные побочные эффекты.

В то же время терапевтическое применение экзосом требует решения ряда вопросов: безопасности, дозирования, контроля биораспределения,

риска иммунных реакций, стандартизации производства и оценки долгосрочных эффектов. Нельзя исключать, что в определенных условиях EVs могут переносить не только защитные, но и патологические сигналы. Поэтому их терапевтическое использование должно основываться на строгой молекулярной характеристике и контроле качества.

Методологические ограничения и перспективы исследований. Современные исследования внеклеточных везикул сталкиваются с методологическими трудностями. Во-первых, разные методы выделения EVs дают фракции, отличающиеся по чистоте, размеру и молекулярному составу. Во-вторых, не всегда возможно точно определить клеточный источник везикул, особенно при анализе плазмы крови. В-третьих, многие экспериментальные данные получены на клеточных культурах или животных моделях, что ограничивает их прямой перенос в клиническую нефрологию.

Перспективными направлениями являются разработка мультимных подходов к изучению EVs, включающих протеомику, липидомику, транскриптомику и анализ микроРНК. Комбинация таких данных позволит глубже понять, какие именно компоненты везикул определяют их патологический или защитный эффект. Не менее важным является создание клинических исследований, в которых экзосомальные маркеры будут сопоставляться с морфологическими данными биопсии почки, скоростью прогрессирования ХБП и ответом на терапию.

В будущем EVs могут стать основой персонализированной нефрологии. Анализ мочевых экзосом потенциально позволит определить активность воспаления, степень фиброза, характер поражения нефрона и индивидуальный прогноз без инвазивной биопсии. Кроме того, таргетная доставка регуляторных молекул с помощью экзосом может стать новым направлением лечения хронических и острых заболеваний почек.

Заключение. Внеклеточные везикулы, особенно экзосомы, являются важными медиаторами межклеточной коммуникации в почечной ткани. Они обеспечивают перенос белков, липидов, микроРНК и других регуляторных молекул между клетками нефрона, интерстиция и сосудистого русла. В физиологических условиях EVs участвуют в поддержании гомеостаза, адаптации клеток к изменяющимся условиям микроокружения и сохранении функциональной целостности почки.

При патологических состояниях характер экзосомальной коммуникации меняется. Поврежденные тубулярные клетки, подоциты, эндотелий и иммунные клетки выделяют везикулы, способные усиливать воспаление, активировать фибробласты, запускать TGF-beta-зависимые про-

фибротические механизмы и поддерживать прогрессирование ХБП. Особое значение имеют экзосомальные микроРНК, поскольку они регулируют экспрессию генов в клетках-мишенях и оказывают длительное влияние на течение патологического процесса.

Внеклеточные везикулы представляют собой перспективный класс биомаркеров заболеваний почек. Анализ мочевых и плазменных экзосом может способствовать ранней диагностике, оценке активности воспаления и фиброза, прогнозированию прогрессирования ХБП и мониторингу эффективности лечения. Наряду с этим экзосомы обладают терапевтическим потенциалом как естественные носители биологически активных молекул и возможные системы таргетной доставки лекарств.

Дальнейшее изучение биологии EVs, стандартизация методов их выделения и клиническая валидация экзосомальных маркеров могут стать важной основой для разработки инновационных диагностических и лечебных стратегий в современной нефрологии.

Литература:

1. Bruno S., Grange C., Deregibus M.C. et al. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2009. - Vol. 20, No. 5. - P. 1053–1067. DOI: 10.1681/ASN.2008070798.
2. De Miguel C., Obi I.E., Ho D.H., Loria A.S., Pollock J.S. Extracellular vesicles and the kidney: biomarkers and beyond // *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. - 2018. - Vol. 314, No. 3. - P. F343–F355. DOI: 10.1152/ajprenal.00590.2016.
3. Ding L. et al. Exosomes in diabetic kidney disease: pathogenesis, biomarker discovery, and emerging therapeutics - a comprehensive systematic review // *Renal Failure*. - 2026. - Vol. 48, No. 1. - Article 2640720. DOI: 10.1080/0886022X.2026.2640720.
4. Dougherty J.A., Kumar N., Noor M., Angelos M.G., Khan M., Chen C.-A., Khan M. Extracellular vesicles released by human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes promote angiogenesis // *Frontiers in Physiology*. - 2018. - Vol. 9. - Article 1794. DOI: 10.3389/fphys.2018.01794.
5. Erdbrügger U., Le T.H. Extracellular vesicles in renal diseases: more than novel biomarkers? // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2016. - Vol. 27, No. 1. - P. 12–26. DOI: 10.1681/ASN.2015010074.
6. Huang W., Zhu X.Y., Lerman A., Lerman L.O. Extracellular vesicles as theranostic tools in kidney disease // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2022. - Vol. 17, No. 9. - P. 1418–1429. DOI: 10.2215/CJN.16751221.
7. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes // *Science*. -

2020. - Vol. 367. - eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.

8. Kosanović M., Llorente A., Glamočlija S., Valdivielso J.M., Bozic M. Extracellular vesicles and renal fibrosis: an odyssey toward a new therapeutic approach // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2021. - Vol. 22, No. 8. - Article 3887. DOI: 10.3390/ijms22083887.

9. Lv L.-L., Feng Y., Wen Y., Wu W.-J., Ni H.-F., Li Z.-L., Zhou L.-T., Wang B., Zhang J.-D., Crowley S.D., Liu B.-C. Exosomal CCL2 from tubular epithelial cells is critical for albumin-induced tubulointerstitial inflammation // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2018. - Vol. 29, No. 3. - P. 919–935. DOI: 10.1681/ASN.2017050523.

10. Makhmonov L.S., Rizaev J.A., Gadaev A.G. Biochemical monitoring and management of mineral metabolism disorders in chronic kidney disease patients on hemodialysis // *Global Health and Modern Medicine: Innovations and Perspectives*. - 2026. - Vol. 2, No. 1.

11. Patel A.A., Mohamed A.H., Rizaev J., Mallick A.K., Qasim M.T., Al Abdulmonem W., Jamal A., Hattiwale H.M., Kamal M.A., Ahmad F. Application of mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord or Wharton's jelly and their extracellular vesicles in the treatment of various diseases // *Tissue and Cell*. - 2024. - Vol. 89. - Article 102415. DOI: 10.1016/j.tice.2024.102415.

12. Pomatto M.A.C., Gai C., Bussolati B., Camussi G. Extracellular vesicles in renal pathophysiology // *Frontiers in Molecular Biosciences*. - 2017. - Vol. 4. - Article 37. DOI: 10.3389/fmolb.2017.00037.

13. Rizaev J.A., Gadaev A.G., Makhmanov L.S. State of hemodialysis service in the Samarkand region and analysis of survival and mortality in patients undergoing hemodialysis // *Journal of Biomedicine and Practice*. - 2026.

14. Rizaev J.A., Husanbaeva F.A. Checking the effectiveness of the proposed treatment regimen for dental diseases in patients with CKD // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. - 2022. - Vol. 12, No. 9. - P. 872–877.

15. Rizaev J.A., Khusanbaeva F.A. Study of oral immunity factors in patients with chronic kidney disease // *Журнал репродуктивного здоровья и уронефрологических исследований*. - 2022. - Т. 3, № 3.

16. Rizaev J.A., Khusanbaeva F.A., Khazratov A.I. Relationship between chronic kidney disease and oral health // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. - 2022. - Vol. 12, No. 5. - P. 455–462. DOI: 10.5923/j.ajmms.20221205.02.

17. Rizaev J.A., Makhmanov L.S., Gadaev A.G. Individual factors affecting the survival of patients undergoing hemodialysis // *Global Conference on Medical and Health Sciences*. - 2026. - Vol. 1, No. 1. - P. 48–51.

18. Rizaev Jasur Alimdjaniyovich, Makhmanov Lutfullo Saidullaevich, Gadaev Abdigaffor Gadaevich. The importance of fibroblast-23 measurement in hemodialysis patients // *Проблемы биологии и медицины*. - 2026. - № 2(168).

19. Rizayev J.A., Makhmanov L.S., Turaqulov R.I. High prognostic impact of dialysis adherence and cardiovascular factors on survival in hemodialysis patients // *Global Conference on Medical and Health Sciences*. - 2026. - Vol. 1, No. 1. - P. 40–44.

20. Rudiansyah M., El-Sehrawy A.A., Ahmad I., Terefe E.M., Abdelbasset W.K., Bokov D.O., Salazar A., Rizaev J.A., Muthanna F.M.S., Shalaby M.N. Osteoporosis treatment by mesenchymal stromal/stem cells and their exosomes: emphasis on signaling pathways and mechanisms // *Life Sciences*. - 2022. - Vol. 306. - Article 120717.

21. Wang C., Li S.W., Zhong X., Liu B.C., Lv L.L. An update on renal fibrosis: from mechanisms to therapeutic strategies with a focus on extracellular vesicles // *Kidney Research and Clinical Practice*. - 2023. - Vol. 42, No. 2. - P. 174–187. DOI: 10.23876/j.krcp.22.159.

22. Yáñez-Mó M., Siljander P.R.-M., Andreu Z. et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions // *Journal of Extracellular Vesicles*. - 2015. - Vol. 4. - Article 27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066.

РОЛЬ ЭКЗОСОМ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ ПОЧКИ

Карабаева Г.Х.

Резюме. В статье представлен расширенный обзор современных представлений о роли экзосом и других внеклеточных везикул в межклеточной коммуникации почечной ткани. Рассмотрены биогенез и классификация внеклеточных везикул, их молекулярный состав, основные клеточные источники в нефроне и интерстиции, а также механизмы взаимодействия с клетками-мишенями. Особое внимание уделено участию экзосом в патогенезе хронической болезни почек, тубулоинтерстициального воспаления, фиброза, диабетической нефропатии и эндотелиально-подоцитарной дисфункции. Показано, что экзосомальные микроРНК, белки и липидные медиаторы способны изменять фенотип клеток-реципиентов, активировать провоспалительные и профибротические сигнальные пути и тем самым поддерживать прогрессирование почечного повреждения. Одновременно внеклеточные везикулы рассматриваются как перспективные неинвазивные биомаркеры и потенциальные терапевтические носители биологически активных молекул.

Ключевые слова: экзосомы, внеклеточные везикулы, почка, межклеточная коммуникация, хроническая болезнь почек, микроРНК, фиброз, биомаркеры.