

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В НАРУШЕНИИ ГЕМОСТАЗА И В РАЗВИТИИ АТЕРОТРОМБОЗА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ROLE OF EXTRACELLULAR VESICLES IN HEMOSTASIS DISTURBANCE AND IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROTROMBOSIS IN CARDIOVASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW)

I. Lomova

The review considers the data of recent scientific research devoted to the study of the role of extracellular vesicles (EVs), membrane nanoparticles released by cells during activation, in the occurrence and progression of cardiovascular diseases (CVD). The role of EVs in hemostasis disorders, in the development of atherosclerosis, in the growth and instability of an atherosclerotic plaque, and in atherothrombosis has been analyzed. It was found that EVs are early markers and predictors of the development of CVD, their use will open up new approaches in diagnosis, prognosis, monitoring the effectiveness of treatment, as well as new therapeutic agents. The use of native or bioengineered EVs may represent new drug delivery tools to combat inflammation, atherosclerosis, and atherothrombosis.

Keywords: extracellular vesicles, atherothrombosis, cardiovascular diseases, disease predictors and markers, nanoparticles in diagnostics and treatment.

Ломова Ирина Павловна

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии научно-исследовательского центра ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург
irpalo@mail.ru

Аннотация. В обзоре рассмотрены данные научных работ последних лет, посвященных исследованию роли внеклеточных везикул (ВВ) — мембранных наночастиц, выделяемых клетками при активации, в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проанализирована роль ВВ в нарушении гемостаза, в развитии атеросклероза, росте и нестабильности атеросклеротической бляшки, в патогенезе атеротромбоза. Обнаружено, что ВВ являются ранними маркерами и предикторами развития ССЗ, их использование откроет новые подходы в диагностике, прогнозе, мониторинговании эффективности лечения, а также в качестве новых лечебных средств. Использование нативных или биоинженерных ВВ может представлять собой новые инструменты доставки лекарств для борьбы с воспалением, атеросклерозом и атеротромбозом.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, атеротромбоз, сердечно-сосудистые заболевания, предикторы и маркеры заболевания, наночастицы в диагностике и лечении.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, поэтому осуществляется активный поиск новых маркеров и предикторов их развития, инновационных подходов к профилактике и терапии этой патологии. Атеротромбоз лежит в основе большинства сердечно-сосудистых событий [1]. Атеросклероз длительно развивается от ранней инфильтрации стенки сосуда до образования атероматозной бляшки, которая при разрыве приводит к активации тромбоцитов, плазменного гемостаза и, в конечном итоге, образованию тромба [2]. В последние годы все больше данных получено о роли внеклеточных везикул (ВВ) в прогрессировании ССЗ, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт и ТИА, ишемическое-реперфузионное повреждение [3,4,5,6,7,8,9]. ВВ связаны со всеми фазами атеросклеротического процесса от инициации до непредвиденных

тромботических осложнений [10]. Изучение механизмов процессов, опосредованных ВВ, поможет выработать новые прогностические критерии ССЗ, быть маркером для отслеживания динамики заболевания, а также служить новым терапевтическим агентом в предотвращении атеротромбоза.

Классификация, биогенез и виды активности внеклеточных везикул

Понятие «внеклеточные везикулы» (ВВ), согласно руководству International Society for Extracellular Vesicles (ISEV) «Минимальная информация для исследований внеклеточных везикул 2018», одобрено в качестве общего термина для частиц, естественным образом высвобождаемых из клетки, которые ограничены липидным бислоем и не содержат функционального ядра, т.е. не могут реплицироваться [10]. В зависимости

от их биогенеза и размеров, ВВ подразделяются на три типа: экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца. Размеры экзосом составляют от 30 до 100 нм в диаметре, они генерируются внутриклеточно в микровезикулярных тельцах и высвобождаются во внеклеточное пространство с помощью механизма, известного как эндосомальный сортировочный комплекс, необходимый для транспорта (ESCRT). Самые крупные ВВ, известные как апоптотические тела, с размером от 800 до 5000 нм, образуются из клеток, подвергающихся апоптозу [11]. Микровезикулы (МВ) представляют собой наноразмерные частицы (100–1000 нм в диаметре), отпочковывающиеся от плазматической мембраны [10]. Ключевым элементом в биогенезе микровезикул — это фосфолипид плазматической мембраны-фосфатидилсерин (ФС), перемещение которого под воздействием ряда факторов на внешнюю сторону мембраны клетки вызывает её выпячивание и отпочкование МВ. ВВ выделяются из любого типа клеток в ответ на активацию, окислительный стресс или апоптоз. Циркулирующие ВВ высвобождаются почти всеми клетками, включая клетки, связанные с сердечно-сосудистой системой (кровеносные сосуды, сердце, кровь) [12,13], и могут служить в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования при ССЗ [14].

Воздействие ВВ на клетки-мишени в значительной степени зависит от родительской клетки, стимулов, внешней среды и, особенно, состава. ВВ содержат различные макромолекулярные компоненты, включая мРНК, функционально активные белки, микро-РНК, последовательности ДНК, липиды и полисахариды, то есть являются естественными носителями весьма разнообразного спектра биоактивных молекулярных эффекторов. Биологическая активность ВВ в клетках-реципиентах проявляется с помощью различных механизмов, в том числе при взаимодействиях рецептор-лиганд, способствующих активации сигнальных путей в клетках-мишенях. Также ВВ могут высвобождать содержимое в цитоплазму клеток путем слияния с плазматической мембраной или при поглощении ВВ клетками-мишенями посредством фагоцитоза, микропиноцитоза, эндоцитоза [15]. Одной из наиболее интересных ролей ВВ является участие в передаче селективного биомолекулярного «груза» клеткам-реципиентам аутокринным, паракринным или эндокринным способом для регуляции клеточной функции [16]. ВВ рассматриваются как потенциальные посредники биологической коммуникации между циркулирующими клетками, плазмой и клетками сосудистой системы, проявляют активность в качестве биологических эффекторов при различных острых и хронических ССЗ [17]. ВВ осуществляют функцию передачи информации между клетками в биологических процессах, таких как воспаление, свертывание крови, сосудистая регуляция, клеточная

пролиферация и апоптоз [18,5,19]. Поэтому они могут использоваться в качестве клинических маркеров функции свертывания, воспалительной реакции и диагностики повреждения тканей и органов [20]. Кроме того, ВВ могут действовать как клинический терапевтический агент для регуляции сосудистого гомеостаза, коррекции коагуляции, улучшения внутренней среды и защиты функции тканей [21]. Благодаря транспортировке различных биоактивных молекул к клеткам-мишеням, ВВ могут влиять на биологическое поведение и фенотипы генов посредством регулирования нескольких молекулярных путей. Все больше данных свидетельствует о том, что воздействие ВВ на клетки-мишени зависит в значительной степени от передаваемых ими микро-РНК и белков [22]. Перенос специфическую мРНК, ВВ стимулируют ангиогенез в эндотелиальных клетках [23]. ВВ также могут переносить функциональные рецепторы либо в клетки-мишени, которые изначально их не экспрессируют, либо они могут способствовать увеличению количества экспрессируемых рецепторов в клетках-реципиентах [24].

Виды циркулирующих ВВ и их роль в ССЗ

Основными циркулирующими ВВ являются тромбоцитарные, участвующие в регуляции гемостаза и обладающие прокоагулянтным и провоспалительным действием [25,26,27,17]. Тромбоциты выделяют ВВ, часть из которых экспрессирует тканевый фактор (ТФ) и фосфатидилсерин (ФС) [28, 29]. Эти тромбоцитарные везикулы обладают высокой протромботической активностью, поддерживают выработку тромбина и образование тромбов [30]. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что только лишь около половины обнаруженных везикул содержали анионный ФС на своей поверхности и, следовательно, являлись положительными для аннексина V [31]. Подмножество аннексин V-положительных тромбоцитарных ВВ обладало прокоагулянтной активностью, тогда как аннексин V-отрицательные ВВ участвовали в других процессах, отличных от тромбообразования [32]. Обнаружено, что тромбоцитарные ВВ повышены при остром ишемическом инсульте и могут быть биомаркерами риска рецидива. Поверхностные антигены ВВ, такие как P-селектин и ФС, отражают активацию тромбоцитов и прокоагулянтность [5].

Эритроцитарные ВВ связаны с атеросклерозом, инфарктом миокарда, гиперкоагуляцией, воспалением и адгезией клеток [33,34,35]. Эти частицы, подобно тромбоцитарным ВВ, проявляют в основном фосфолипидзависимую прокоагулянтную активность, причем их прокоагулянтный эффект пропорционален дозе частиц [36]. В исследовании у пациентов с острым ко-

ронарным синдромом (ОКС) выявлено, что повышение эритроцитарных ВВ может служить маркером персистирующего тромбоза [37]. Микрочастицы, полученные из эритроцитов, поддерживают также опосредованную активированным белком С, регуляцию свертывания крови [38].

Эндотелиальные ВВ имеют физиологическое значение, поскольку они регулируют выживаемость эндотелиальных клеток [39], но они также участвуют в нескольких патологических процессах. У здоровых людей на эндотелиальные ВВ приходится примерно 5–15% в периферической крови [40]. У части циркулирующих эндотелиальных ВВ обнаружена на поверхности повышенная экспрессия ФС и ТФ, что частично объясняет их прокоагулянтную активность [41]. Белковые и РНК-профили ВВ, секретлируемых эндотелием отражают влияние клеточного стресса [42,43]. Эндотелиальные МВ связаны с прогрессированием атеросклероза [44], с артериальной гипертензией и ИБС [14,45]. Кроме того, повышенные уровни эндотелиальных везикул отражают остроту инсульта и объем пораженной ткани [44]. У пациентов с инсультом повышенные уровни специфических субпопуляций ВВ эндотелиального происхождения были связаны с худшим исходом [46,47].

ВВ лейкоцитарного происхождения обычно содержат воспалительные цитокины (например, интерлейкин 1-бета), молекулу клеточной адгезии-1 (ICAM-1), лиганд-1 гликопротеина Р-селектина (PSGL-1), ТФ, рецептор комплемента 3 (С3), металлопротеиназы [48,49] и нуклеиновые кислоты (тРНК, мРНК, микроРНК и длинные некодирующие РНК) [50]. Однако ВВ из разных субпопуляций лейкоцитов различаются по составу плазматической мембраны, а также по цитозольным белкам. ВВ, полученные из лейкоцитов, способствуют активации лейкоцитов и трансэндотелиальной миграции [49,51], модулируют специфические иммунные ответы, воспалительные реакции, атерогенез, разрыв бляшек и тромбоз [52,53]. Повышение ВВ, высвобождаемых лейкоцитами, отмечено у пациентов с гипертензией и гиперлипидемией [14], что способствует воспалительным реакциям и может играть важную роль в сосудистом гомеостазе, способствовать патологическому тромбозу [54], повреждению эндотелия при ишемии-реперфузии [7].

Роль внеклеточных везикул в регуляции гемостаза и тромбозе

Вклад ВВ в тромботические события обусловлен их прокоагулянтной поверхностью и экспрессией высокопрокоагулянтных белков, таких как ТФ, о чем упоминалось выше. Образование МВ приводит к экстернализации анионных фосфолипидов, главным образом ФС,

которые способствуют сборке и активации теназных и протромбиназных комплексов, тем самым потенцируя образование тромбина [55,56]. Первоначально считалось, что ТФ — основной инициатор свертывания — находится исключительно на клетках “гемостатической оболочки” [57]. Однако, многие исследователи ранее обнаружили циркулирующие ТФ (+) тромбоцитарные ВВ [58]. В других работах выявлено существование циркулирующих ВВ, экспрессирующих ТФ, которые включаются в тромбы и поддерживают образование фибрина [59,60]. Этот вывод казался спорным, поскольку считалось, что тромбоциты, как правило, не экспрессируют ТФ [61]. Было установлено, что в первую очередь моноциты высвобождают ТФ(+) ВВ в кровотоки [62,61]. Однако два исследования *in vitro* показали, что ТФ лейкоцитов может переноситься в тромбоциты [63,64]. Таким образом, циркулирующие лейкоцитарные ТФ(+) ВВ могут отражать активацию моноцитов, а циркулирующие ТФ(+) тромбоцитарные ВВ могут отражать активацию тромбоцитов и лейкоцитов или их взаимодействие. Выявлено, что совместная экспрессия ФС и ТФ(+) на ВВ еще больше увеличивает прокоагуляцию [5, 65].

ТФ является ключевым активатором каскада коагуляции: его внеклеточный домен связывается и активирует FVII, индуцируя гемостаз после повреждения сосудов. При этом, воздействие ТФ, выходящего из стенки сосуда в месте повреждения играет основную роль в фазе инициации, а переносимый кровью ТФ, в том числе связанный с ВВ, участвует в фазе распространения тромбообразования — росте тромба [66]. Циркулирующие ВВ также могут непосредственно активировать каскад коагуляции. Было обнаружено, что коагуляция в плазме с дефицитом фактора VII не может быть иницирована моноцитарными ВВ. Эти данные привели к выводу о том, что моноцитарные ВВ запускают коагуляцию преимущественно через ТФ [67].

Было обнаружено, что действие ВВ не ограничивается стимуляцией внешних путей или поставкой фосфолипидов для теназы и протромбиназы. Отмечалось, что ВВ из плазмы пациентов увеличивают выработку тромбина FXIa-зависимым образом [68,69,70]. Кроме того, эритроцитарные и тромбоцитарные МВ не активировали коагуляцию в плазме с дефицитом фактора XII. На основании этих данных пришли к выводу, что ВВ из тромбоцитов и эритроцитов иницируют генерацию тромбина независимо от ТФ, зависимым от фактора FXII образом, в то время как ВВ, полученные из моноцитов, запускают свертывание преимущественно через ТФ [71]. Дополнительно обнаружено, что воздействие на эндотелий ВВ, выделенных из моноцитов, приводило к сверхэкспрессии ТФ на поверхности эндотелиальных клеток и к снижению уровня ингибитора пути тканевого фактора (ТФПИ) и тромбомодулина (ТМ). Это

позволяет предположить, что моноцитарные ВВ повышают эндотелиальную тромбогенность [72, 55].

Циркулирующие ВВ могут способствовать тромбозу также через косвенные механизмы, не зависящие от поверхностной экспрессии ТФ и ФС и от активации факторов свертывания крови, благодаря межклеточным коммуникациям. Обнаружено, что обогащение крови человека ВВ, выделенными из крови здоровых людей, значительно увеличивает отложение тромбоцитов на поврежденных поверхностях в артериях. Кровь, обогащенная тромбоцитарными ВВ, индуцировала отложение фибрина на атеросклеротически измененных участках артерий человека и адгезию тромбоцитов к поверхностям, покрытым коллагеном [73]. Тромбоцитарные ВВ сокращали время агрегации тромбоцитов с коллагеном/адреналином, увеличивали агрегацию тромбоцитов в ответ на низкие дозы АДФ и уменьшали время свертывания. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что тромбоцитарные ВВ даже в нормальных условиях крови усиливают активацию тромбоцитов и тромбообразование [73].

Помимо значимых прокоагулянтных свойств, ВВ могут влиять на гемостаз через антикоагулянтные или фибринолитические механизмы. Исследования *in vitro* показали, что ВВ, полученные из эритроцитов и тромбоцитов, связывают белок S и поддерживают антикоагулянтную активность активированного белка C [74,75]. В присутствии микрочастиц, полученных из эритроцитов, активированный белок C ингибировал теназу и протромбиназу, разрушая кофакторы FVIIIa и FVa соответственно. Белок S стимулировал расщепление Arg306 в FVa, тогда как эффективное ингибирование FVIIIa зависело от синергической кофакторной активности белка S и FV. Таким образом, поверхность микрочастиц, полученных из эритроцитов, подходит для антикоагулянтных реакций системы белка C, что может быть важно для сбалансирования инициации и распространения коагуляции [38].

Кроме того, ВВ стимулировали фибринолиз через аутокринный механизм. В частности, рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR), экспрессируемый на поверхности ВВ, усиливал активацию плазминогена [76]. Те же авторы показали, что только ВВ, генерируемые из эндотелиальных клеток и лейкоцитов, но не из тромбоцитов или эритроцитов, поддерживают генерацию плазмина [77]. ВВ из эндотелия и лейкоцитов, содержащие соответственно активатор тканевого плазминогена или активатор плазминогена урокиназного типа, поддерживают часть фибринолитической активности в кровообращении, которая модулируется в патологических условиях. Дополнительно было выявлено, что ВВ из тромбоцитов содержат

полиубиквитин, который может снижать агрегацию тромбоцитов и ингибировать экспрессию CD36 посредством убиквитинирования, тем самым ингибируя образование атеротромбоза [78].

В 2019 г. René J. Verckmans и соавторами пересмотрены значения ВВ и свертываемости крови у здоровых людей [79]. Исследователи сообщили результаты в сравнении с данными 2001 года, когда изучали присутствие и коагулянтные свойства "микрочастиц" в крови здоровых людей. С тех пор были сделаны многочисленные улучшения в обнаружении, выделении и функциональной характеристике "микрочастиц", которые теперь называются "внеклеточными везикулами" (ВВ), и были выявлены недостатки. Улучшения в сборе крови, приготовлении плазмы и выявлении ВВ показывают, что результаты более ранних исследований следует интерпретировать с осторожностью. По сравнению с 2001 годом в крови здоровых людей обнаружены более высокие концентрации ВВ, которые способствуют фибринолизу, а не коагуляции. Повышенные уровни ВВ, имеющих прокоагулянтные свойства, были связаны с наличием факторов риска ССЗ, атеросклерозом, воспалительными, тромбофилическими состояниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и острыми с острыми сосудистыми событиями [17].

Роль внеклеточных везикул в прогрессировании атеросклероза, в атеротромбозе

Особая роль отводится ВВ в процессе атеротромботических изменений сосудов различных органов, в том числе сердца и мозга. Повышенные уровни общего количества ВВ или специфической субпопуляции ВВ, например, тромбоцитарных, эритроцитарных или лейкоцитарных, были связаны с наличием факторов риска ССЗ [80], включая диабет, гипертонию [81], гиперхолестеринемия [80] и курение [82]. Показано, что ВВ повышаются у пациентов с эндотелиальной дисфункцией, при субклиническом и клиническом атеросклерозе [82,83,84,85,17], у пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией легочной артерии [86, 87], при цереброваскулярных заболеваниях [88,89,90,46], при остром инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии [3,4,6, 85, 91, 92]. Уровни ВВ плазмы крови коррелируют с воспалительными и тромбофилическими состояниями. Количество эндотелиальных и тромбоцитарных ВВ коррелировало с циркулирующими уровнями IL-6 и CRP у пациентов с ишемической болезнью сердца [82].

Циркулирующие ВВ тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения способствуют привлечению воспалительных клеток и индуцируют клеточную адге-

живность посредством усиления регуляции цитокинов и цитоадгезий в эндотелиальных клетках и моноцитах [93]. При высоком напряжении сдвига тромбоцитарные ВВ обеспечивают доставку RANTES к воспаленному эндотелию, тем самым способствуя адгезии моноцитов и инфильтрации стенки сосуда и бляшек [94]. Развитие и прогрессирование атеросклеротических бляшек связаны с апоптотической гибелью клеток, что объясняет наличие значительного количества прокоагулянтных ВВ внутри бляшек [95]. Кроме того, усиленный апоптоз или активация лейкоцитов и эндотелия способствуют накоплению ВВ [95,96]. По сравнению с их циркулирующими аналогами, ВВ, обнаруженные в бляшке, присутствуют в гораздо более высоких концентрациях и обладают более высоким тромбогенным потенциалом. В бляшках большинство этих ВВ происходят из активированных лейкоцитов, что является признаком воспаления, и из эритроцитов, что указывает на возникновение внутрибляшечного кровоизлияния, которое является маркером уязвимости бляшек [96]. Помимо вклада ВВ в тромбогенность бляшек, они также могут способствовать нестабильности, опосредуя привлечение воспалительных клеток. Следовательно, циркулирующие ВВ могут приводить к воспалению сосудов, эндотелиальной дисфункции, адгезии лейкоцитов и рекрутингу. Это может способствовать росту и нестабильности бляшек, и воспалению сосудов, поскольку ВВ переносят биологические эффекторы [97].

В клинических исследованиях ВВ также рассматривались как маркеры нестабильности атеросклеротических бляшек. Сообщалось о повышенных уровнях тромбоцитарных, эндотелиальных, лейкоцитарных и эритроцитарных ВВ у пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с субъектами с нестабильной и стабильной стенокардией [из 17, 97,98,99, 100, 101,102].

Аналогичные результаты были получены при оценке числа субпопуляций ВВ, несущих ТФ и аннексин V-позитивных прокоагулянтных ВВ [97,102]. Помимо своей роли в качестве биомаркеров, ВВ проявляют биологическую активность и индуцируют клеточные ответы *in vitro* и *in vivo* также во время ремоделирования сосудов, модулирования функции эндотелия, рекрутирования лейкоцитов, образования пенистых клеток, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, апоптоза и образования некротического ядра, разрыва бляшек и тромбоза. Эта тема широко рассматривалась в недавних обзорах [55,103,9,104]. В обзоре El-Gamal H. et al циркулирующие ВВ оценены как биомаркеры инсульта с акцентом на значении эндотелиальных и тромбоцитарных ВВ. Активация и дисфункция эндотелия, и измененные тромбоцитарные реакции являются двумя основными признаками, предрасполагающими к инульту. Эндотелиальные ВВ были признаны как биомар-

керами, так и эффекторами активации и повреждения эндотелиальных клеток, в то время как тромбоцитарные ВВ обладали сильным прокоагулянтным потенциалом и активировались при тромбоцитарных состояниях. В большинстве исследований сообщалось о высоком циркулирующем уровне ВВ у пациентов с инультом; они ассоциировались с тяжестью инсульта, размером очаговых изменений и прогнозом. Отмечено, что ВВ могут быть важными биомаркерами и инструментами для выявления риска и диагностики цереброваскулярных заболеваний [105].

Заключение

В многочисленных исследованиях доказано, что циркулирующие ВВ являются потенциальными биомаркерами ССЗ, поскольку их абсолютное количество или количество конкретных субпопуляций были связаны с частотой и прогнозом ССЗ. ВВ регулируют сосудистый гомеостаз и участвуют во множестве патологических процессов, включая инициацию и прогрессирование атеросклероза [106]. Новые данные подчеркивают важность ВВ в процессах межклеточной коммуникации с ключевыми воздействиями на выживание клеток, эндотелиальный гомеостаз, воспаление, неоангиогенез и тромбоз [104]. Учитывая неопровержимые доказательства того, что ВВ участвуют в модуляции процессов гемостаза, возможное применение их в качестве биомаркеров нарушений коагуляции становится очевидным [107]. Учитывая роль ВВ в воспалительном атеротромбозе, нацеливание на врожденные и иммунные реакции, обусловленные ВВ, открывает новые терапевтические возможности. Исследуются новые пути, с помощью которых ВВ могут действовать как защитные факторы, вызывающие противовоспалительный эффект и противостоять возникновению и прогрессированию атеросклероза [104]. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в понимании биологических характеристик ВВ, что помогает повысить их роль в качестве средств доставки лекарств при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме того, ВВ могут быть использованы маркеры в диагностике, прогнозе, в оценке эффективности терапии и обнаружении клинической трансформации. Тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний и их прогрессирование можно отразить путем обнаружения изменений в циркулирующем уровне и биологическом составе ВВ и принятии своевременного вмешательства [106,108]. Способность ВВ изменять транскриптом и сигнальную активность в клетках-реципиентах позволяет им вызывать специфические фенотипические изменения. Несмотря на то, что исследования находятся на ранних стадиях, открытия, сделанные в этой области до сих пор, являются многообещающими и предполагают, что механизмами поглощения ВВ можно манипулировать для разработки

будущих методов лечения. Более того, они могут быть генетически модифицированы для получения специально подобранных ВВ с повышенными антитромботическими, фибринолитическими или регенеративными свойствами [109]. Использование нативных или биоинженерных ВВ может представлять собой новые инструменты доставки лекарств для борьбы с воспалением, атеросклерозом и атеротромбозом. Ожидается, что в ближайшем будущем дополнительные доклинические и клинические исследования помогут опреде-

лить дополнительную ценность ВВ в точной медицине и перевести в более широкий терапевтический арсенал препараты на основе ВВ для лечения пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием [104]. Таким образом, ВВ обладают большим потенциалом в ранней и точной диагностике, а также в терапии сердечно-сосудистых заболеваний и являются новым многообещающим подходом к улучшению результатов лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Timmis A., Vardas P., Townsend N., et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur. Heart J.* 2022;43:716–799.
2. Libby P., Buring J.E., Badimon L., et al. Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5:56.
3. Loyer X., Zlatanova I., Devue C., et al. Intra-Cardiac Release of Extracellular Vesicles Shapes Inflammation Following Myocardial Infarction. *Circ. Res.* 2018;123:100–106.
4. Sluijter J.P.G., Davidson S.M., Boulanger C.M., et al. Extracellular vesicles in diagnostics and therapy of the ischaemic heart: Position Paper from the Working Group on Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:19–34.
5. Annika Lundström, Fariborz Mobarrez, Elisabeth Rooth, et al. Prognostic Value of Circulating Microvesicle Subpopulations in Ischemic Stroke and TIA. *Prognostic Value of Transl Stroke Res.* 2020; 11(4):708–719.
6. Boulanger C.M., Loyer X., Rautou P.E., et al. Extracellular vesicles in coronary artery disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14:259–272.
7. Ali El Habhab, Raed Altamim, Malak Abbas, et al. Significance of neutrophil microparticles in ischaemia-reperfusion: Pro-inflammatory effectors of endothelial senescence and vascular dysfunction. *J Cell Mol Med.* 2020 Jul;24(13):7266–7281.
8. Chenyuan Huang, Yub Raj Neupane, Xiong Chang Lim, et al. Extracellular vesicles in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem.* 2021;103:47–95.
9. Saheera S, Jani VP, Witwer KW, et al. Extracellular vesicle interplay in cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 May 1;320(5): H1749-H1761.
10. Clotilde Théry, Kenneth W Witwer, Elena Aikawa, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018; 7(1): 1535750.
11. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 200 (4) (2013) 373–383.
12. Annemieke Dickhout, Rory R Koenen. Extracellular Vesicles as Biomarkers in Cardiovascular Disease; Chances and Risks. *Front Cardiovasc Med* 2018 Aug 22;5:113.
13. Renata Caroline Costa de Freitas, Rosario Dominguez Crespo Hirata, Mario Hiroyuki Hirata, et al. Circulating Extracellular Vesicles As Biomarkers and Drug Delivery Vehicles in Cardiovascular Diseases. *Academic Editor Biomolecules.* 2021 Mar; 11(3): 388.
14. Zu L., Ren C., Pan B., et al. Endothelial microparticles after antihypertensive and lipid-lowering therapy inhibit the adhesion of monocytes to endothelial cells. *Int. J. Cardiol.* 2016;202:756–759.
15. Russell A.E., Sneider A., Witwer K.W., et al. Biological membranes in EV biogenesis, stability, uptake, and cargo transfer: an ISEV position paper arising from the ISEV membranes and EVs workshop. *J Extracell Vesicles.* 2019 Nov 8;8(1):1684862.
16. Bhagyashree S Joshi, Marit A de Beer, Ben NG Giepmans, et al. Endocytosis of Extracellular Vesicles and Release of Their Cargo from Endosomes. *ACS Nano.* 2020 Apr 28;14(4):4444–4455.
17. Jose Luis Martin-Ventura, Carmen Roncal, Josune Orbe, et al. Role of Extracellular Vesicles as Potential Diagnostic and/or Therapeutic Biomarkers in Chronic Cardiovascular Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jan 26;10:813885.
18. de Abreu R.C., Fernandes H., da Costa Martins P.A., et al. Native and Bioengineered Extracellular Vesicles for Cardiovascular Therapeutics. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (11), 685–697.
19. Sanwlani R., Gangoda L. Role of Extracellular Vesicles in Cell Death and Inflammation. *Cells* 10 (10). 2021; 10.3390.
20. Berumen Sánchez G., Bunn K.E., Pua H.H., et al. (2021). Extracellular Vesicles: Mediators of Intercellular Communication in Tissue Injury and Disease. *Cell Commun. Signal* 19 (1), 104.
21. Colombo M., Raposo G., Théry C. (2014). Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 30 (1), 255–289.
22. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et al. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics–2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 135 (10), e146–e603.
23. Deregibus M.C., Cantaluppi V., Calogero R., et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA. *Blood.* 2007;110:2440–2448.
24. Baj-Krzyworzeka M., Majka M., Pratico D., et al. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp. Hematol.* 2002;30:450–459.

25. Berckmans R.J., Lacroix R., Hau C.M., et al. Extracellular vesicles and coagulation in blood from healthy humans revisited. *J. Extracell. Vesicles.* 2019;8.
26. Gasecka A., Nieuwland R., Siljander P.R.M. *Platelets.* Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2019. Platelet-derived extracellular vesicles; pp. 401–416.
27. Lopez E., Srivastava A.K., Burchfield J., et al. Platelet-derived- Extracellular Vesicles Promote Hemostasis and Prevent the Development of Hemorrhagic Shock. *Sci. Rep.* . 2019;9:1–10.
29. Brambilla M., Facchinetti L., Canzano P., et al. Human megakaryocytes confer tissue factor to a subset of shed platelets to stimulate thrombin generation. *Thromb. Haemost.* 2015;114:579–592.
30. Chiva-Blanch G., Laake K., Myhre P., et al. Platelet-, monocyte-derived and tissue factor-carrying circulating microparticles are related to acute myocardial infarction severity. *PLoS ONE.* 2017;12: e0172558.
31. Nomura S., Shimizu M. Clinical significance of procoagulant microparticles. *J. Intensive Care.* 2015;3:2.
32. Arraud N., Linares R., Tan S., et al. Extracellular vesicles from blood plasma: Determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12:614–627.
33. Goubran H.A., Burnouf T., Stakiw J., Seghatchian J. Platelet microparticle: A sensitive physiological “fine tuning” balancing factor in health and disease. *Transfus. Apher. Sci.* 2015;52:12–18.
34. Oudatzis G., Paterakis G., Synetos A., et al. Red blood cell and platelet microparticles in myocardial infarction patients treated with primary angioplasty. *Int. J. Cardiol.* 2014;176:145–150.
35. Li K.Y., Zheng L., Wang Q., et al. Characteristics of erythrocyte-derived microvesicles and its relation with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2016;255:140–144.
36. Mayr M., Grainger D., Mayr U., et al. Proteomics, Metabolomics, and Immunomics on Microparticles Derived From Human Atherosclerotic Plaques. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009;2:379–388.
37. Devalet B., Wannez A., Bailly N., et al. Application of a clot-based assay to measure the procoagulant activity of stored allogeneic red blood cell concentrates. *Blood Transfus.* 2018;16(2):163–172.
38. Zacharia E, Zacharias K, Papamikroulis GA, et al. Cell-derived microparticles and acute coronary syndromes: is there a predictive role for microparticles? *Curr Med Chem.* 2020;27(27):4440–4468.
39. Ruzica Livaja Koshiar, Sofia Somajo, Eva Norström, et al. Erythrocyte-Derived Microparticles Supporting Activated Protein C–Mediated Regulation of Blood Coagulation. *PLoS One.* 2014; 9(8): e104200. Published online 2014 Aug 19.
40. Hristov M., Erl W., Linder S., Weber P.C. Apoptotic bodies from endothelial cells enhance the number and initiate the differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Blood.* 2004;104:2761–2766.
41. Hromada C., Muhleder S., Grillari J., Redl H., Holnthoner W. Endothelial Extracellular Vesicles–Promises and Challenges. *Front. Physiol.* 2017;8:275.
42. Lee S.T., Chu K., Jung K.H., et al. Circulating CD62E+ microparticles and cardiovascular outcomes. *PLoS ONE.* 2012;7: e35713.
43. De Jong O.G., Verhaar M.C., Chen Y., et al. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J. Extracell. Vesicles.* 2012;1.
44. Lin X., He Y., Hou X., et al. Endothelial Cells Can Regulate Smooth Muscle Cells in Contractile Phenotype through the miR-206/ARF6&NCX1/Exosome Axis. *PLoS ONE.* 2016;11: e0152959.
45. Paone S., Baxter A.A., Hulett M.D., et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019;76:1093–1106.
46. Sansone R., Baaken M., Horn P., et al. Endothelial microparticles and vascular parameters in subjects with and without arterial hypertension and coronary artery disease. *Data Br.* 2018;19:495–500.
47. Jung KH, Chu K, Lee ST, et al. Circulating endothelial microparticles as a marker of cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 2009 Aug;66(2):191–9.
48. Simak J, Gelderman MP, Yu H, et al. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome. *J Thromb Haemost.*(2006)4: 1296–302.
49. Liu M.L., Williams K.J., Werth V.P. Microvesicles in Autoimmune Diseases. *Adv. Clin. Chem.* 2016;77:125–175.
50. Wang J.G., Williams J.C., Davis B.K., et al. Monocytic microparticles activate endothelial cells in an IL-1beta-dependent manner. *Blood.* 2011;118:2366–2374.
51. Liu T., Zhang Q., Zhang J.K., et al. EVmiRNA: A database of miRNA profiling in extracellular vesicles. *Nucleic Acids Res.* . 2019;47:89–93.
52. Mayr M., Grainger D., Mayr U., et al. Proteomics, metabolomics, and immunomics on microparticles derived from human atherosclerotic plaques. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009;2:379–388.
53. Folkesson M., Li C., Frebelius S., et al. Proteolytically active ADAM10 and ADAM17 carried on membrane microvesicles in human abdominal aortic aneurysms. *Thromb. Haemost.* 2015;114:1165–1174.
54. Chen Y., Li G., Liu Y., et al. Translocation of Endogenous Danger Signal HMGB1 From Nucleus to Membrane Microvesicles in Macrophages. *J. Cell. Physiol.* 2016;231:2319–2326.
55. Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis. *Circ. Res.* 2012;110:356–369.
56. Marta Zarà, Gianni Francesco Guidetti, Marina Camera, et al. Biology and Role of Extracellular Vesicles (EVs) in the Pathogenesis of Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun; 20(11): 2840.
57. Lu Zhao, Xiaoming Wu, Yu Si, et al. Increased blood cell phosphatidylserine exposure and circulating microparticles contribute to procoagulant activity after carotid artery stenting. *J Neurosurg.* 2017 Nov;127(5):1041–1054.

58. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol.* 1989;134(5):1087–1097.
59. Skeppholm M, Mobarrez F, Malmqvist K, et al. Platelet-derived microparticles during and after acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1122–1129.
60. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(5):2311–2315.
61. Falati S, Liu Q, Gross P, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med.* 2003;197(11):1585–1598.
62. Osterud B, Bjorklid E. Tissue factor in blood cells and endothelial cells. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:289–299.
63. Owens AP, 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011;108(10):1284–1297.
64. Rauch U, Bonderman D, Bohrmann B, et al. Transfer of tissue factor from leukocytes to platelets is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood.* 2000;96(1):170–175.
65. Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, et al. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood.* 2005;106(5):1604–1611.
66. Morel O, Morel N, Freyssinet JM, et al. Platelet microparticles and vascular cells interactions: a checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses. *Platelets.* 2008;19(1):9–23.
67. Camera M., Toschi V., Brambilla M., et al. The Role of Tissue Factor in Atherothrombosis and Coronary Artery Disease: Insights into Platelet Tissue Factor. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015;41:737–746.
68. Van Der Meijden P.E., Van Schilfgaarde M., Van Oerle R., et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10:1355–1362.
69. van Beers EJ, Schaap MC, Berckmans RJ, et al. (2009) Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica* 94: 1513–1519.
70. Joop K, Berckmans RJ, Nieuwland R, et al. (2001) Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms. *Thromb Haemost* 85: 810–820.
71. Berckmans RJ, Nieuwland R, Boing AN, et al. (2001) Cell-derived microparticles circulate in healthy humans and support low grade thrombin generation. *Thromb Haemost* 85: 639–646.
72. P E J Van Der Meijden 1, M Van Schilfgaarde, R Van Oerle, et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa. *J Thromb Haemost.* 2012 Jul;10(7):1355–62.
73. Aharon A., Tamari T., Brenner B. Monocyte-derived microparticles and exosomes induce procoagulant and apoptotic effects on endothelial cells. *Thromb. Haemost.* 2008;100:878–885.
74. 354. Suades R., Padro T., Vilahur G., et al. Circulating and platelet-derived microparticles in human blood enhance thrombosis on atherosclerotic plaques. *Thromb. Haemost.* 2012;108:1208–1219.
75. Koshiar R.L., Somajo S., Norstrom E., et al. Erythrocyte-derived microparticles supporting activated protein C-mediated regulation of blood coagulation. *PLoS ONE.* 2014;9: e104200.
76. Somajo S., Koshiar R.L., Norstrom E., et al. Protein S and factor V in regulation of coagulation on platelet microparticles by activated protein C. *Thromb. Res.* 2014;134:144–152.
77. Lacroix R., Sabatier F., Mialhe A., et al. Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: A mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro. *Blood.* 2007;110:2432–2439.
78. Lacroix R., Plawinski L., Robert S., et al. Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: A circulating source for fibrinolysis. *Haematologica.* 2012;97:1864–1872.
79. Srikanthan S., Li W., Silverstein R.L., McIntyre T. M. (2014). Exosome Poly-Ubiquitin Inhibits Platelet Activation, Downregulates CD36 and Inhibits Pro-atherothrombotic Cellular Functions. *J. Thromb. Haemost.* 12 (11), 1906–1917.
80. René J. Berckmans, Romaric Lacroix, Chi M. Hau, et al. Extracellular vesicles and coagulation in blood from healthy humans revisited. *J Extracell Vesicles.* 2019; 8(1): 1688936.
81. Amabile N., Cheng S., Renard J.M., et al. (2014). Association of Circulating Endothelial Microparticles with Cardiometabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Eur. Heart J.* 35, 2972–2979.
82. Preston R.A., Jy W., Jimenez J.J., et al. (2003). Effects of Severe Hypertension on Endothelial and Platelet Microparticles. *Hypertension* 41, 211–217.
83. Cui Y., Zheng L., Jiang M., et al. (2013). Circulating Microparticles in Patients with Coronary Heart Disease and its Correlation with Interleukin-6 and C-Reactive Protein. *Mol. Biol. Rep.* 40, 6437–6442.
84. Heiss C, Amabile N, Lee AC, et al. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol.* (2008) 51:1760–71.
85. Saenz Pipaon G., San Martín P., Planell N., et al. (2020). Functional and Transcriptomic Analysis of Extracellular Vesicles Identifies Calprotectin as a New Prognostic Marker in Peripheral Arterial Disease (PAD). *J. Extracellular Vesicles* 9, 1729646.
86. Suades R., Padró T., Crespo J., Ramaiola I., Martín-Yuste V., Sabaté M., et al. (2016). Circulating Microparticle Signature in Coronary and Peripheral Blood of ST Elevation Myocardial Infarction Patients in Relation to Pain-To-PCI Elapsed Time. *Int. J. Cardiol.* 202, 378–387.
87. Rectenwald JE, Myers DD Jr, Hawley AE, et al. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis. A pilot study. *Thromb Haemost.* (2005) 94:1312–7.

88. Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* (2005) 45:1467–71.
89. Lee YJ, Jy W, Horstman LL, et al. Elevated platelet microparticles in transient ischemic attacks, lacunar infarcts, and multiinfarct dementias. *Thromb Res.* (1993) 72:295–304.
90. Simak J, Gelderman MP, Yu H, et al. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome. *J Thromb Haemost.* (2006) 4:1296–302.
92. Lackner P, Dietmann A, Beer R, et al. Cellular microparticles as a marker for cerebral vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Stroke* (2010) 41:2353–7.
93. Schiro A, Wilkinson F.L., Weston R., et al. (2015). Elevated Levels of Endothelial-Derived Microparticles and Serum CXCL9 and SCGF- β Are Associated with Unstable Asymptomatic Carotid Plaques. *Sci. Rep.* 5. 10.1038/srep16658.
94. Vagida M.S., Arakelyan A., Lebedeva A.M., et al. (2016). Analysis of Extracellular Vesicles Using Magnetic Nanoparticles in Blood of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biochem. Mosc.* 81, 382–391.
95. Barry OP, FitzGerald GA. Mechanisms of cellular activation by platelet microparticles. *Thromb Haemost.* 1999;82:794–800.
96. Mause SF, von Hundelshausen P, Zerneck A, et al. Platelet microparticles: a transcellular delivery system for RANTES promoting monocyte recruitment on endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1512–1518.
97. Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis. *Circ Res.* 2012;110:356–369.
98. Leroyer AS, Isobe H, Lesèche G, et al. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:772–777.
99. Cui Y., Zheng L., Jiang M., et al. (2013). Circulating Microparticles in Patients with Coronary Heart Disease and its Correlation with Interleukin-6 and C-Reactive Protein. *Mol. Biol. Rep.* 40, 6437–6442.
100. Liu Y., He Z., Zhang Y., et al. (2016). Dissimilarity of Increased Phosphatidylserine-Positive Microparticles and Associated Coagulation Activation in Acute Coronary Syndromes. *Coron. Artery Dis.* 27, 365–375.
101. Schiro A, Wilkinson F.L., Weston R., et al. (2015). Elevated Levels of Endothelial-Derived Microparticles and Serum CXCL9 and SCGF- β Are Associated with Unstable Asymptomatic Carotid Plaques. *Sci. Rep.* 5.10.1038/srep16658.
102. Suades R., Padró T., Crespo J., et al. (2016). Circulating Microparticle Signature in Coronary and Peripheral Blood of ST Elevation Myocardial Infarction Patients in Relation to Pain-To-PCI Elapsed Time. *Int. J. Cardiol.* 202, 378–387.
103. Vagida M.S., Arakelyan A., Lebedeva A.M., et al. (2016). Analysis of Extracellular Vesicles Using Magnetic Nanoparticles in Blood of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biochem. Mosc.* 81, 382–391.
104. Wekesa A.L., Cross K.S., O'Donovan O., et al. (2014). Predicting Carotid Artery Disease and Plaque Instability from Cell-Derived Microparticles. *Eur. J. Vasc. Endovascular Surg.* 48, 489–495.
105. Marta Zarà, Gianni Francesco Guidetti, Marina Camera, et al. Biology and Role of Extracellular Vesicles (EVs) in the Pathogenesis of Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun; 20(11): 2840.
106. Rosa Suades, Maria Francesca Greco, Teresa Padró, et al. Extracellular Vesicles as Drivers of Inflammation in Atherothrombosis. *mCells.* 2022 Jun; 11(11): 1845.
107. Heba El-Gamal, Aijaz S Parray, Fayaz A Mir, et al. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIIa. *J Thromb Haemost.* 2012 Jul;10(7):1355–62.
108. Silvia Oggero, Thomas Godec, Rick van Gorp, et al. Role of plasma extracellular vesicles in prediction of cardiovascular risk and alterations in response to statin therapy in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2022 Aug 1;40(8):1522–1529.
109. Houssam Al-Koussa, Ibrahim Al Zaim, Marwan E El-Sabban. Pathophysiology of Coagulation and Emerging Roles for Extracellular Vesicles in Coagulation Cascades and Disorders. *J Clin Med.* 2022 Aug 22;11(16):4932.
110. Xiaojing Zhang, Yuping Wu, Qifa Cheng, et al. Extracellular Vesicles in Cardiovascular Diseases: Diagnosis and Therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10:875376.
111. Konstantinos Zifkos, Christophe Dubois, Katrin Schäfer et al. Extracellular Vesicles and Thrombosis: Update on the Clinical and Experimental Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 27;22(17):9317.

© Ломова Ирина Павловна (irpalo@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»