

Н. И. Лендин¹, А. М. Дзядзько¹, В. В. Нестеров¹, Д. Д. Нестерова¹,
А. Г. Кадушкин, С. Н. Шубина², Т. Ю. Кринчик

ХРОНИЧЕСКИЕ КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии»¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Под рубрикой фенотипа «хроническое критическое состояние» объединены различные эндотипы: полинейромиопатия критических состояний, синдром приобретенной слабости в отделении интенсивной терапии, синдром персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (определение UF SCIRS – Исследовательского центра сепсиса и критических заболеваний Университета Флориды [Fr. Moree et al, 2012]).

Учитывая увеличение распространенности PICS у пациентов с хроническим критическим состоянием (а также количества повторных госпитализаций, инвалидности и смертности), существует острая необходимость в научных исследованиях таких состояний.

Цель работы: проанализировать данные литературных обзоров, касающихся новых аспектов знаний о хронических критических состояниях, в большей степени, синдрома последствий интенсивной терапии (PICS-CCI).

Ключевые слова: хронические критические состояния, синдром последствий интенсивной терапии.

N. I. Lendin¹, A. M. Dzyadzko¹, V. V. Nesterov¹, D. D. Nesterova¹,
A. G. Kadushkin, S. N. Shubina, T. Y. Krinchik²

CHRONIC CLINICAL ILLNESS (REVIEW)

State Institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery,
Transplantology and Hematology»¹

Educational Institution «Belarusian State Medical University»²

The phenotype «chronic critical illness» includes various endotypes: critical illness polyneuropathy, acquired weakness syndrome in the intensive care unit, persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (definition of the UF SCIRS – Sepsis and Critical Illness Research Center of the University of Florida [Fr. Moree et al, 2012]).

Considering the increasing prevalence of PICS in patients with chronic critical illness (as well as the number of rehospitalizations, disability and mortality), there is an urgent need for scientific research on such conditions.

The aim of the work: to analyze the data of literature reviews concerning new aspects of knowledge about chronic critical illness, to a greater extent, the syndrome of consequences of intensive care (PICS-CCI).

Key words: chronic critical illness, intensive care outcomes syndrome.

Цель исследования

Патофизиология PICS-CCI как разновидности хронического критического состояния остается до конца не выясненной, однако считается, что в основе патологии лежит стойкое, слабовыраженное продолжающееся после острой фазы заболевания воспаление, что приводит к постоянному циклу вызванного воспалением повреждений органов и мышц.

Цель работы: проанализировать данные литературных источников, затрагивающих вопросы хронических критических состояний.

Наблюдаемое перманентное воспаление при CCI/ PICS после сепсиса, аналогично хроническому слабовыраженному воспалению, наблюдаемому при раке и других воспалительных заболеваниях, которое ведет к постоянному циклу повреждения органов собственным же воспалением. Хроническое воспаление при PICS вызывает повышенную продукцию митохондриями активных форм кислорода [1–3]. Этот окислительный стресс приводит к нарушению функций митохондрий, окислительному повреждению и дефициту энергии клеточного метаболизма, что ещё больше усугубляет воспаление и пути гибели клеток, способствуя возникновению слабовыраженного стойкого воспаления и повреждению органов. Продолжающееся повреждение почек и мышц из-за воспаления приводит к дальнейшему высвобождению DAMP из этих тканей, что еще больше усиливает и удерживает цикл воспаления [4].

Сепсис связан с повышенным распадом белка и подавленным синтезом белка, что приводит к повышенному катаболизму мышц и высвобождению DAMP, полученных из мышц. Пациенты с CCI испытывают длительное состояние этого катаболизма с истощением мышц и кахексией, что способствует плохим долгосрочным

функциональным результатам [5]. Существует множество доказательств, подтверждающих длительную потерю мышечной массы при позднем сепсисе. К сожалению, точный механизм(ы) катаболизма, вызванного сепсисом, неизвестен. Есть некоторые доказательства того, что устойчивый катаболизм белка, наблюдаемый при CCI, частично обусловлен самоподдерживающимся воспалением и повреждением митохондриальных оксидантов, которые приводят к постоянному высвобождению DAMP, что приводит к воспалению и постоянному разрушению скелетных мышц. Уровень DAMP, таких как мтДНК, HMGB1 и митохондриальный фактор транскрипции A, увеличивается в системном кровотоке в периоды катаболизма и продолжает вызывать постоянное воспаление [6, 7].

Наиболее общепринятая модель происхождения миопатии, вызванной сепсисом, заключается в том, что она вызывается циркулирующими патогенами и цитокинами, которые сигнализируют о путях скелетных мышц, связанных с остановкой синтеза белка (из-за перепроизводства активных форм кислорода) и ускоренной деградацией белка (из-за усиления протеолитической деградации протеасом и аутофагии) [8].

Одним из факторов, определяющим судьбу мышечной функции при сепсисе, является митохондриальный статус. В целой мышце митохондриальная дисфункция может приводить к постоянному внутреннему воспалению тканей, потере мышечной массы и потере силы после сепсиса. Распад митохондрий связан с повышенным высвобождением продуктов митохондриальной деградации и других DAMP, которые могут взаимодействовать с рецепторами, стимулируя воспалительные пути и секрецию цитокинов в окружающих клетках.

Вероятно, что изменения в мышечном метаболизме, происходящие во время сеп-

сиса, также связаны с другими аспектами миопатии, например, дисфункция мышечных клеток-саттелитов (КС), которая приводит к нарушению способности к регенерации и восстановлению мышечной ткани.

Клетки-саттелиты – это унипотентные мышечно-резидентные миогенные стволовые клетки, которые участвуют в регенерации и восстановлении скелетных мышц во время восстановления после травмы. Активированные КС пролиферируют и дифференцируются в миобласты, а затем в миоциты. Миоциты могут сливаться друг с другом и образовывать новые миотрубочки, которые позже созревают в миофибриллы. Нарушение роста скелетных мышц и снижение содержания КС были продемонстрированы у пациентов с сепсисом, у которых наблюдалась устойчивая и прогрессирующая атрофия и слабость после госпитализации [9, 10]. Потеря митохондриального метаболического гомеостаза также является вероятным фактором дисфункций КС и возможности восстановления в мышце. Недавние данные продемонстрировали, что митохондриальное метаболическое состояние КС является регулятором как дифференциации КС, так и мышечного воспаления [11].

Иммуносупрессия после сепсиса отражается в снижении острого количества лимфоцитов (ALC) и экспрессии HLA DR на мембранах моноцитов, а также в увеличении растворимого лиганда запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-L1), которое сохраняется в течение нескольких недель после сепсиса [12].

Дисфункция макрофагов и Т-лимфоцитов играет важную роль в иммуносупрессии, связанной с PICS. При позднем сепсисе развивается состояние иммунного «паралича», поскольку происходит снижение бактериальной очистки, высвобождения цитокинов и способности к презентации антигенов. Кроме того, наблюдается

относительное «истощение» лимфоцитов, характеризующееся нарушением дифференциации Т-клеток и снижением способности реагировать на новую или продолжающуюся презентацию антигена [13, 14].

Данное представление иммунной дисфункции, наблюдаемой в основном среди выживших после сепсиса CCI, отражает в дальнейшем тенденцию к возникновению вторичных инфекций после сепсиса. Существует 25–32 % повторных госпитализаций среди всех выживших после сепсиса, при этом, общая частота повторных госпитализаций среди пациентов с CCI возрастает до 60 %, из которых 52–66 % этих госпитализаций связаны с рецидивирующим сепсисом у пациентов после CCI, а смертность у данной группы пациентов достигает 40% в течение шести месяцев, как правило, на фоне нового витка сепсиса [15, 16].

Одним из новых и перспективных направлений вышеизложенной проблемы является технология клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток, обогащенных внеклеточными везикулами (далее MSC-Exos). Действительно, потенциал MSC-Exos в сочетании с другими их уникальными свойствами, такими как выработка иммуномодулирующих и проангиогенных растворимых факторов, делает их рациональной и быстро развивающейся привлекательной терапевтической стратегией в регенеративной медицине для лечения пациентов с PICS-CI [17].

Мезенхимальные стромальные/стволовые клетки (МСК) являются одними из наиболее часто используемых стволовых клеток в испытаниях клеточной терапии, основанных на их иммуномодуляции, регенерации тканей и защитных функциях [18].

МСК взаимодействуют с паренхиматозными клетками и способствуют восстановлению и регенерации поврежденных тканей юкстакринным и паракрин-

ным образом. Молекулярные паттерны, связанные с повреждением, и алармины, высвобождаемые из поврежденных клеток, вызывают активацию МСК, которые, в свою очередь, предотвращают апоптоз неповрежденных паренхиматозных клеток и стимулируют их выживание и пролиферацию. МСК подавляют эффекторные функции воспалительных нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров (NK) и естественных Т-клеток-киллеров (NKT) и способствуют образованию и расширению иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток, что приводит к облегчению текущего воспаления [19–21].

Терапевтический эффект достигается двумя основными способами: прямым опосредованием и индуцированием изменений в среде болезни посредством высвобождения растворимых факторов [22].

МСК производят множество внеклеточных везикул (ВВ): экзосомы (30–150 нм в диаметре), микровезикулы (150–500 нм в диаметре) и апоптотические тельца (800–500 нм в диаметре). Считается, что ВВ служат паракринными посредниками между МСК и их целевыми клетками [18, 19, 22].

Биогенез экзосом – это строго регулируемый процесс, состоящий из трёх основных этапов: образование эндочитарных везикул путём инвагинации плазматической мембраны; образование мультивезикулярных телец (MVB) путём внутреннего отщепления эндосомальной мембраны и слияние сформировавшихся MVB с плазматической мембраной и секреция содержимого везикул, называемых экзосомами [17, 23, 24].

Экзосомы производятся и высвобождаются внеклеточно почти всеми типами клеток и широко распространены в различных жидкостях организма, таких как моча, кровь, грудное молоко, слюна, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость и сперма. Экзосомы содержат не-

сколько регуляторных факторов, таких как цитокины, факторы роста, сигнальные липиды, матричные РНК (мРНК) и некодирующие РНК, которые играют важную роль в регуляции других клеточных процессов в окружающей среде МСК. РНК или белки в экзосомах, полученных MSC-Exos, могут играть роль хоминга клеток и регулировать пролиферацию и дифференцировку клеток, что может ограничивать повреждение, регулировать иммунные реакции и способствовать самовосстановлению и регенерации тканей после их повреждения [19, 22–26]. В соответствии с этими данными было проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований, изучающих сигнальные пути, молекулярные и клеточные механизмы, ответственные за полезные эффекты MSC-Exos [19].

Экзосомы оснащены различными биоактивными молекулами, которые поддерживают их способность к обмену информацией. Их изменчивость, охватывающий размер, состав и разнообразное происхождение играют решающую роль в их важных биологических ролях и эффективной коммуникации. Более того, отличительные поверхностные белки позволяют им нацеливаться и потребляться определенными клетками, что еще больше улучшает передачу информации. Следовательно, экзосомы действуют как диагностические маркеры и терапевтические агенты в спектре физиологических и патологических состояний, включая модуляцию иммунных реакций, онкологических заболеваний, а также метаболических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных расстройств [27].

MSC-Exos участвуют в межклеточной коммуникации, выступая в качестве носителей для доставки белков, мРНК и микроРНК в целевые клетки. В MSC-Exos было обнаружено более 304 белков и 150 микроРНК в дополнение к другим биоактив-

ным молекулам. Все эти биоактивные молекулы демонстрируют многообещающий терапевтический эффект на восстановление тканей путем поддержания и рекрутирования их эндогенных стволовых клеток, ингибирования апоптоза, иммуномодуляции и стимуляции ангиогенеза [18, 28, 29].

MSC-Exos содержат широкий спектр мононенасыщенных, полиненасыщенных и множественных насыщенных жирных кислот, белков, связывающих жирные кислоты (FABP), и липопroteинов. Лейкотриены, арахидоновая кислота (AA), фосфатидная кислота, простагландины лизофосфатидилхолин (ЛПХ), докозагексаеновая кислота (ДГК) и ферменты, регулирующие липидный метаболизм (фосфолипаза A2, D2 и дилицеридкиназа), играют важную роль в модуляции гомеостаза в целевых тканях на основе MSC-Exos. Фосфатидилсерин и ЛПХ, экспрессируемые на MSC-Exos, распознаются клетками-реципиентами через TIM (Т-клетки трансмембранные, иммуноглобулиновые и муциновые) и рецепторы, сопряженные с G-белком. После попадания в целевую клетку MSC-Exos FABP и AA образуют комплекс FABP-AA, который проникает в ядро, связываясь с ядерным рецептором, активируемым пролифераторами пероксисом, гамма-рецептором (PPAR γ). В ядре клетки-реципиента комплекс FABP-AA, полученный из MSC-Exos, регулирует экспрессию генов, участвующих в росте клеток, апоптозе и метаболизме, влияя на выживаемость клетки-мишени [19, 30].

Помимо липидов и белков, MSC-Exos также обогащены микроРНК, небольшими некодирующими молекулами РНК, которые регулируют рост и выживание клеток (miR-17-92, miR-19a, miR-21, miR-181-5p, miR-221), воспаление (miR-24, miR-146a, miR-233), фиброз (miR-29) и ангиогенез (miR-494) [19, 31].

Большое количество экспериментальных исследований показало, что MSC-Exos

эффективно подавляет эффекторную функцию воспалительных макрофагов, смягчает антигенпрезентирующие свойства дендритных клеток, подавляет генерацию воспалительных лимфоцитов CD4+, Th1, Th17 и индуцирует расширение регуляторных и иммуносупрессивных Т-клеток, толерогенных дендритных клеток и альтернативно активированных макрофагов, способствуя ослаблению продолжающегося воспаления [19, 32].

Экспериментальные исследования показали полезные эффекты MSC-Exos при лечении ряда воспалительных и дегенеративных заболеваний и предположили их превосходство над клеточной терапией с точки зрения безопасности. Однако относительно небольшое количество клинических исследований, связанных с MSC-Exos, можно объяснить тем фактом, что оптимальные условия культивирования и протоколы для изоляции, хранения и применения MSC-Exos еще не определены. Кроме того, все еще необходимо рассмотреть технологические моменты, связанные со способом и дозой введения MSC-Exos. В этих же исследованиях полученные данные показали, что способ введения и схема лечения значительно повлияли на терапевтическую дозу MSC-Exos [19, 33].

Обсуждение

Обобщая вышесказанное, экзосомы, и в частности экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, как было обнаружено, имеют огромные преимущества при различных заболеваниях и травмах благодаря белкам и РНК, которые они содержат. Кроме того, поскольку экзосомы являются репрезентациями своих родительских клеток, по мере изменения клеточной среды экзосомы также меняются. Таким образом, количество и содержание экзосом можно использовать в качестве биомаркера для изменения

состояний при заболевании. MSC-Exos может служить в качестве нового современного подхода к доставке лекарств посредством транспортировки экзогенных биоактивных веществ для регенеративной медицины без стволовых клеток. MSC-Exos имеют много потенциальных терапевтических преимуществ по сравнению с синтетическими наночастицами, липосомами, одиночными молекулами и клетками. Это вытекает из их новых полезных характеристик, таких как меньший размер, меньшая сложность, отсутствие ядер (что предотвращает неопластическую трансформацию), повышенная стабильность, более легкое производство, более длительное сохранение и потенциал для загрузки белков, малых молекул или РНК для доставки биомолекул.

Заключение

MSC-Exos также можно модифицировать для отображения отдельных антител или поверхностных рецепторов для передачи терапевтических грузов в определенные органы, ткани и клетки. Кроме того, MSC-Exos содержат многочисленные типы биологических молекул, что позволяет им одновременно участвовать в различных терапевтических подходах, что невозможно с обычными малыми молекулами [23].

Литература

1. Ohl, K., Tenbrock, K. Reactive oxygen species as regulators of MDSC-mediated immune suppression / K. Ohl, K. Tenbrock // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – Mode of access: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02499>. – Date of access: 10.04.2025.
2. Huet, O. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis / O. Huet [et al.] // *Frontiers in Bioscience*. – 2011. – № 16. – P. 1986–1995.
3. Chan, E. L., Murphy, J. T. Reactive oxygen species mediate endotoxin-induced human dermal endothelial NF-kappaB activation / E. L. Chan, J. T. Murphy // *Journal of Surgical Research*. – 2003. – № 111. – P. 120–126.
4. Klawitter, F. Mitochondrial Dysfunction in Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Critical Illness Myopathy: A Narrative Review / F. Klawitter [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 24. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/ijms24065516>. – Date of access: 10.04.2025.
5. Puthucherry, Z. A. Acute skeletal muscle wasting in critical illness / Z. A. Puthucherry [et al.] // *JAMA*. – 2013. – № 310. – P. 1591–1600.
6. Yao, X. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model / X. Yao [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – № 10. – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139416>. – Date of access: 10.04.2025.
7. Gong, Y. Importance of Toll-like receptor 2 in mitochondrial dysfunction during polymicrobial sepsis / Y. Gong [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – № 121. – P. 1236–1247.
8. Callahan, L. A., Supinski, G. S. Sepsis-induced myopathy / L. A. Callahan, G. S. Supinski // *Critical Care Medicine*. – 2009. – № 37. – P. 354–367.
9. Pannerec, A. Defining skeletal muscle resident progenitors and their cell fate potentials / A. Pannerec [et al.] // *Development*. – 2013. – № 140. – P. 2879–2891.
10. Yin, H., Price, F., Rudnicki, M. A. Satellite Cells and the Muscle Stem Cell Niche / H. Yin, F. Price, M. A. Rudnicki // *Physiological Reviews*. – 2013. – № 93. – P. 23–67.
11. Abreu, P., Kowaltowski, A. J. Satellite cell self-renewal in endurance exercise is mediated by inhibition of mitochondrial oxygen consumption / P. Abreu, A. J. Kowaltowski // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2020. – № 11. – P. 1661–1676.
12. Stortz, J. A. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis / J. A. Stortz [et al.] // *Shock*. – 2018. – № 49. – P. 249–258.
13. Jensen, I. J. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: The ins and outs of impaired T cell immunity / I. J. Jensen [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2018. – № 200. – P. 1543–1553.
14. Hotchkiss, R. S., Monneret, G., Payen, D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy / R. S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – № 13. – P. 862–874.
15. Loss, S. H. Chronic critical illness: Are we saving patients or creating victims? / S. H. Loss [et al.] // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. – 2017. – № 29. – P. 87–95.
16. Gardner, A. K. The development of chronic critical illness determines physical function, quality

of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs / A. K. Gardner [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2019. – № 47. – P. 566–573.

17. *Faroogh, M.* MSCs and their exosomes: a rapidly evolving approach in the context of cutaneous wounds therapy / M. Faroogh [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2021. – № 12. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02662-6>. – Date of access: 10.04.2025.

18. *Lotfy, A., AboQuella, N. M., Wang, H.* Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials / A. Lotfy, N. M. AboQuella, H. Wang // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2023. – № 14. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>. – Date of access: 10.04.2025.

19. *Harrell, C. R.* Therapeutic Use of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: From Basic Science to Clinics / C. R. Harrell [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – № 12. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050474>. – Date of access: 10.04.2025.

20. *Fu, Y.* Trophic Effects of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration / Y. Fu [et al.] // *Tissue Engineering Part B: Reviews*. – 2017. – № 23. – P. 515–528.

21. *Harrell, C. R.* Molecular Mechanisms Responsible for Anti-inflammatory and Immunosuppressive Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Factors / C. R. Harrell [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2019. – № 1084. – P. 187–206.

22. *Huang, D.* Role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the regeneration of different tissues / H. Defa [et al.] // *Journal of Biological Engineering*. – 2024. – № 18. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13036-024-00431-6>. – Date of access: 10.04.2025.

23. *Hade, M. D., Suire, C. N., Suo, Z.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine / M. D. Hade, C. N. Suire, Z. Suo // *Cells*. – 2021. – № 10. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/cells10081959>. – Date of access: 10.04.2025.

24. *Jahangiri, B.* Dual impacts of mesenchymal stem cell-derived exosomes on cancer cells: unravelling complex interactions / B. Jahangiri // *Journal of Cell Communication and Signaling*. – 2023. – № 17. – P. 1229–1247.

25. *Toh, W. S.* MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment / W. S. Toh [et al.] // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2017. – № 67. – P. 56–64.

26. *Heldring, N.* Therapeutic potential of multi-potent mesenchymal stromal cells and their extra-

cellular vesicles / N. Heldring [et al.] // *Human Gene Therapy*. – 2015. – Vol. 26, № 8. – P. 506–517.

27. *Wang, C.* Mesenchymal stromal cell exosomes for drug delivery of prostate cancer treatments: a review / C. Wang [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2025. – № 16. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04133-8>. – Date of access: 10.04.2025.

28. *Xun, C.* Insight into the proteomic profiling of exosomes secreted by human OM-MSCs reveals a new potential therapy / C. Xun [et al.] // *Bio-medicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – № 131. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110584>. – Date of access: 10.04.2025.

29. *Hassanzadeh A.* Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes in regenerative medicine and cancer; overview of development, challenges, and opportunities / A. Hassanzadeh [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2021. – № 12. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02378-7>. – Date of access: 10.04.2025.

30. *Deng, H.* Lipid, Protein, and MicroRNA Composition Within Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes / H. Deng [et al.] // *Cell Reprogram*. – 2018. – № 20. – P. 178–186.

31. *Qiu, G.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs / G. Qiu [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2018. – № 9. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1069-9>. – Date of access: 10.04.2025.

32. *Harrell, C. R.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases / C. R. Harrell [et al.] // *Cells*. – 2019. – № 8. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/cells8121605>. – Date of access: 10.04.2025.

33. *Mendt, M., Rezvani, K., Shpall, E.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use / M. Mendt, K. Rezvani, E. Shpall // *Bone Marrow Transplantation*. – 2019. – № 54. – P. 789–792.

References

1. *Ohl, K., Tenbrock, K.* Reactive oxygen species as regulators of MDSC-mediated immune suppression / K. Ohl, K. Tenbrock // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – Mode of access: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02499>. – Date of access: 10.04.2025.

2. *Huet, O.* Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis / O. Huet [et al.] // *Frontiers in Bioscience*. – 2011. – № 16. – P. 1986–1995.

3. *Chan, E. L., Murphy, J. T.* Reactive oxygen species mediate endotoxin-induced human dermal endothelial NF-kappaB activation / E. L. Chan,

J. T. Murphy // *Journal of Surgical Research*. – 2003. – № 111. – P. 120–126.

4. Klawitter, F. Mitochondrial Dysfunction in Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Critical Illness Myopathy: A Narrative Review / F. Klawitter [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – № 24. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/ijms24065516>. – Date of access: 10.04.2025.

5. Puthuchery, Z. A. Acute skeletal muscle wasting in critical illness / Z. A. Puthuchery [et al.] // *JAMA*. – 2013. – № 310. – P. 1591–1600.

6. Yao, X. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model / X. Yao [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – № 10. – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139416>. – Date of access: 10.04.2025.

7. Gong, Y. Importance of Toll-like receptor 2 in mitochondrial dysfunction during polymicrobial sepsis / Y. Gong [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – № 121. – P. 1236–1247.

8. Callahan, L. A., Supinski, G. S. Sepsis-induced myopathy / L. A. Callahan, G. S. Supinski // *Critical Care Medicine*. – 2009. – № 37. – P. 354–367.

9. Pannerec, A. Defining skeletal muscle resident progenitors and their cell fate potentials / A. Pannerec [et al.] // *Development*. – 2013. – № 140. – P. 2879–2891.

10. Yin, H., Price, F., Rudnicki, M. A. Satellite Cells and the Muscle Stem Cell Niche / H. Yin, F. Price, M. A. Rudnicki // *Physiological Reviews*. – 2013. – № 93. – P. 23–67.

11. Abreu, P., Kowaltowski, A. J. Satellite cell self-renewal in endurance exercise is mediated by inhibition of mitochondrial oxygen consumption / P. Abreu, A. J. Kowaltowski // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2020. – № 11. – P. 1661–1676.

12. Stortz, J. A. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis / J. A. Stortz [et al.] // *Shock*. – 2018. – № 49. – P. 249–258.

13. Jensen, I. J. Sepsis-induced T cell immunoparalysis: The ins and outs of impaired T cell immunity / I. J. Jensen [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2018. – № 200. – P. 1543–1553.

14. Hotchkiss, R. S., Monneret, G., Payen, D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy / R. S. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – № 13. – P. 862–874.

15. Loss, S. H. Chronic critical illness: Are we saving patients or creating victims? / S. H. Loss [et al.] // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. – 2017. – № 29. – P. 87–95.

16. Gardner, A. K. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs / A. K. Gardner [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2019. – № 47. – P. 566–573.

17. Farooq, M. MSCs and their exosomes: a rapidly evolving approach in the context of cutaneous wounds therapy / M. Farooq [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2021. – № 12. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02662-6>. – Date of access: 10.04.2025.

18. Lotfy, A., AboQuella, N. M., Wang, H. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials / A. Lotfy, N. M. AboQuella, H. Wang // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2023. – № 14. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>. – Date of access: 10.04.2025.

19. Harrell, C. R. Therapeutic Use of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: From Basic Science to Clinics / C. R. Harrell [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – № 12. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050474>. – Date of access: 10.04.2025.

20. Fu, Y. Trophic Effects of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Regeneration / Y. Fu [et al.] // *Tissue Engineering Part B: Reviews*. – 2017. – № 23. – P. 515–528.

21. Harrell, C. R. Molecular Mechanisms Responsible for Anti-inflammatory and Immunosuppressive Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Factors / C. R. Harrell [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2019. – № 1084. – P. 187–206.

22. Huang, D. Role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the regeneration of different tissues / H. Defa [et al.] // *Journal of Biological Engineering*. – 2024. – № 18. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13036-024-00431-6>. – Date of access: 10.04.2025.

23. Hade, M. D., Suire, C. N., Suo, Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine / M. D. Hade, C. N. Suire, Z. Suo // *Cells*. – 2021. – № 10. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/cells10081959>. – Date of access: 10.04.2025.

24. Jahangiri, B. Dual impacts of mesenchymal stem cell-derived exosomes on cancer cells: unravelling complex interactions / B. Jahangiri // *Journal of Cell Communication and Signaling*. – 2023. – № 17. – P. 1229–1247.

25. Toh, W. S. MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: implications for osteoarthritis treatment / W. S. Toh [et al.] // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2017. – № 67. – P. 56–64.

26. *Heldring, N.* Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles / N. Heldring [et al.] // *Human Gene Therapy*. – 2015. – Vol. 26, № 8. – P. 506–517.

27. *Wang, C.* Mesenchymal stromal cell exosomes for drug delivery of prostate cancer treatments: a review / C. Wang [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2025. – № 16. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04133-8>. – Data of access: 10.04.2025.

28. *Xun, C.* Insight into the proteomic profiling of exosomes secreted by human OM-MSCs reveals a new potential therapy / C. Xun [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2020. – № 131. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110584>. – Data of access: 10.04.2025.

29. *Hassanzadeh A.* Mesenchymal stem/stromal cell-derived exosomes in regenerative medicine and cancer; overview of development, challenges, and opportunities / A. Hassanzadeh [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2021. – № 12. – Mode

of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02378-7>. – Data of access: 10.04.2025.

30. *Deng, H.* Lipid, Protein, and MicroRNA Composition Within Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes / H. Deng [et al.] // *Cell Reprogram*. – 2018. – № 20. – P. 178–186.

31. *Qiu, G.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles affect disease outcomes via transfer of microRNAs / G. Qiu [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2018. – № 9. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1069-9>. – Data of access: 10.04.2025.

32. *Harrell, C. R.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases / C. R. Harrell [et al.] // *Cells*. – 2019. – № 8. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/cells8121605>. – Data of access: 10.04.2025.

33. *Mendt, M., Rezvani, K., Shpall, E.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use / M. Mendt, K. Rezvani, E. Shpall // *Bone Marrow Transplantation*. – 2019. – № 54. – P. 789–792.

Поступила 09.07.2025 г.