

УДК 618.2/3-076.5:612.014.3:576.54:577.213/216

В.В. Радченко, Л.П. Грек

## Функції позаклітинних везикул у жіночій репродуктивній системі та перспективи їх використання в клінічній практиці (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 4(179): 96-103; doi: 10.15574/HW.2025.4(179).96103

**For citation:** Radchenko VV, Grek LP. (2025). Functions of extracellular vesicles in the female reproductive system and prospects for their use in clinical practice (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 4(179): 96-103. doi: 10.15574/HW.2025.4(179).96103

Наведено огляд сучасної літератури щодо сучасних поглядів на роль позаклітинних везикул (ПВ) у репродуктивній системі жінки.

**Мета** – висвітлити сучасні наукові знання про значення ПВ у розвитку акушерсько-гінекологічної патології та проблем репродукції; окреслити нові можливості діагностування і лікування.

До ПВ, зокрема екзосом (ЕС), відродився інтерес після досліджень, що вказують на значення ПВ у численних подіях міжклітинної взаємодії. Основну увагу приділено дослідженням, які вивчали фізіологічні й патологічні стани, пов'язані з репродукцією, а також комунікацію матері і плода під час нормальної та ускладненої вагітності. Підсумовано взаємозв'язок між екзосомальними мікро-РНК (мкРНК) і фізіологічними та патологічними процесами в репродуктивній системі жінки.

**Висновки.** Застосування ЕС мають обмеження через наукові, технічні та економічні причини. Чистота виділених ЕС потребує поліпшення, що вимагає більш якісних технологій та обладнання. Вивчення ролі ПВ може стати наріжним каменем для кращого розуміння процесів зачаття, імплантації, розвитку вагітності в нормі та за умов розвитку ускладнень. Це важливо, оскільки відкриває шлях до роботи з тими пацієнтами, у яких сучасні знання й технології не дають результатів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** позаклітинні везикули, екзосоми, мультивезикулярні тільца, мікро-РНК, біомаркери.

### Functions of extracellular vesicles in the female reproductive system and prospects for their use in clinical practice (literature review)

V.V. Radchenko, L.P. Grek

Dnipro State Medical University, Ukraine

A summary of the latest research on the current thinking about the role of extracellular vesicles in the female reproductive system is provided. The importance of extracellular vesicles, and in particular, the role of the exosome, has been highlighted by a resurgence of interest in recent studies. The main focus is on studies that have investigated physiological and pathological conditions related to reproduction, as well as mother–fetus communication during normal and complicated pregnancies.

**Aim** – to highlight the current scientific knowledge regarding the importance of extracellular vesicles in the development of obstetric and gynaecological pathologies and reproductive issues, and to outline new possibilities for diagnosis and treatment.

Interest in extracellular vesicles, particularly exosomes, has been revived following studies indicating their importance in numerous intercellular interactions. The main focus has been on studies investigating physiological and pathological conditions related to reproduction, as well as communication between the mother and fetus during normal and complicated pregnancies.

The relationship between exosomal microRNA (miRNA) and physiological and pathological processes in the female reproductive system is summarised.

**Conclusions.** There are scientific, technical and economic reasons why the use of exosome is limited. The purity of isolated exosomes must be enhanced, a process that demands the development of advanced technologies and equipment. Studying the role of exosomes could provide a foundation for a better understanding of the processes of conception, implantation and normal pregnancy development, as well as the development of complications. This is important because it paves the way to working with patients for whom traditional methods are ineffective.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** extracellular vesicles, exosomes, multivesicular bodies, micro-RNA, biomarkers.

### Вступ

Біологічно активні позаклітинні везикули (ПВ) беруть участь у різноманітних фізіологічних і патологічних процесах. На відміну від клітин, ПВ не тільки не викликають гострого імунного відторгнення, але й є набагато меншими і мають низький ризик канцерогенної або тром-

боемболічної дії. Завдяки своїм унікальним перевагам ПВ є перспективними для застосування в діагностуванні та лікуванні репродуктивних розладів. У міру розширення знань розроблено інженерні стратегії, які значно поліпшили потенціал застосування ПВ, уникнувши недоліків природних ПВ, що сприяє клінічному застосуванню.

**Мета** дослідження – висвітлити сучасні наукові знання про значення ПВ у розвитку акушерсько-гінекологічної патології та проблем репродукції, окреслити нові можливості діагностування і лікування.

### **Позаклітинні везикули як посередники в репродуктивній фізіології**

Нормальні репродуктивні процеси є дуже динамічними і мають чітко виражені стадії. Значна кількість взаємодії між клітинами на кожній стадії спонукає до вивчення ролі ПВ у жіночих репродуктивних шляхах від моменту зачаття до народження. ПВ, пов'язані з репродуктивною біологією, спеціально виділені та вивчені в рідинах фолікулів, матки та маткових труб, навколоплідних вод, грудного молока та інших [10].

Існують дані, що ПВ відіграють ключову роль у різних процесах репродукції, таких як дозрівання сперматозоїдів і яйцеклітин, координація капаситації/акросомної реакції, запобігання поліспермії, взаємодія ембріона з ендометрієм, а також комунікація між ембріонами, що сприяє поліпшенню їхнього розвитку. На початкових етапах репродуктивного процесу (наприклад, перед зачаттям) ПВ широко продукуються різними органами і виконують специфічні функції. Після імплантації вироблення ПВ триває протягом усієї вагітності, причому плацента є основним їхнім джерелом.

На початку вагітності ПВ вивільняються екстравільозним трофобластом. Згодом формується синцитіотрофобласт (СТ), який контактує з материнським кровотоком. З цього моменту СТ становить основне місце генерування ПВ, і вони потрапляють до материнського системного кровотоку, де відіграють важливу роль в імунній модуляції як для вродженої, так і для адаптивної відповіді. Слід зазначити, що ПВ також присутні в навколоплідних водах, де їм приписують запальні та антикоагулянтні властивості, а також у материнському грудному молоці. Виявлено роль ПВ грудного молока у формуванні кісток, імунному модулюванні та регулюванні експресії генів, з особливим акцентом на довгі не кодуєчі РНК [14].

### **Екзосоми (ЕС) в жіночих репродуктивних шляхах (фолікулярна рідина, маткові труби, порожнина матки)**

Одночасно з дозріванням сперматозоїдів має відбуватися розвиток яйцеклітини так, щоб оби-

дві гамети могли зустрітися у відповідний час та у відповідному місці жіночого репродуктивного тракту. Ооцити, що розвиваються в примордіальних фолікулах, зупиняються на профазі I мейозу з ембріонального періоду до досягнення жіночою репродуктивною зрілості. З цього моменту когортти ооцитів циклічно відновлюють ріст, формуючи зону пеллюциди, тоді як гранульозні клітини проліферують, щоб сформувати кумулюс, який надалі підтримує запліднення. Поруч із цим розпочинається мейоз, який завершується екструзією першої полюсної клітини та повторною зупинкою на метафазі II під час овуляції. Відновлення мейозу стимулюється піком лютеїнізуючого гормону, який, своєю чергою, спричинений сплеском рівня  $17\beta$ -естрадіолу внаслідок його секреції гранульозними клітинами преовуляторного фолікула, що призводить до овуляції через 36 годин. Після овуляції позаклітинна матриця клітин кумулюса слугує адгезійним майданчиком для фаллопієвих труб, через які яйцеклітини проходять до ампулярного відділу, де очікують на сперматозоїд для запліднення. Після запліднення триває розвиток ембріона до стадії бластоцисти, поки ембріон проходить через фаллопієві труби і досягає порожнини матки приблизно за 4 доби після овуляції. Бластоциста піддається фінальній підготовці до імплантації в мікросередовищі ендометріальної рідини, а імплантація відбувається за 6–10 діб після овуляції [24].

Процес імплантації ембріона може відбуватися тільки в короткий період часу в лютеїновій фазі менструального циклу, що класично розглядається як вікно імплантації та зазвичай триває 5,5–9,5 доби після овуляції у здорових жінок із нормальним менструальним циклом. У цей момент різні фактори впливають і обмежують імплантацію ембріона, зокрема, якість ембріона, рецептивність ендометрія і взаємодію між ембріоном та ендометрієм, де ПВ відіграють потенційно важливу роль медіаторів.

Під час цього процесу ПВ виконують безліч різноманітних підтримувальних дій: вони допомагають розвитку і зрілості фолікула та яйцеклітини на початкових етапах, а також забезпечують ранній розвиток ембріона та імплантацію. Крім того, ПВ жіночих репродуктивних шляхів сприяють підготовці судинної мережі ендометрія, підготовці та імплантації ембріона. Крім того, вони також сприяють зрілості сперматозоїдів, капаситації та координації акро-

сомної реакції, підтримують стан сперматозоїдів в очікуванні ооцита та регулюють доставку молекул у сперматозоїди протягом цього періоду [16].

### Екзосоми фолікулярної рідини

Зрілість ооцита відбувається в мікросередовищі фолікулярної рідини (ФР). Легка доступність ФР під час вилучення ооцитів за допомогою репродуктивних технік робить її привабливою для пошуку біомаркерів якості ооцита. ЕС вперше виявлені у ФР да Сільвейром та співавт., які показують, що ЕС ФР, які містять білки та мікрРНК (мкРНК), захоплюються гранульозними клітинами [6]. МкРНК ЕС також наявні в оточуючих гранульозних і кумулюсних клітинах, що вказує на ЕС як на транспортний засіб для передавання біомолекул у середині яєчника. Особливий інтерес становить те, що кількість мкРНК ЕС ФР варіює залежно від віку жінки, що вказує на мкРНК в ЕС як на показник і можливий предиктор погіршення якості ооцитів, пов'язаний з віком. Згодом мкРНК ЕС додатково досліджено і визначено набір із чотирьох мкРНК, які диференційно експресуються залежно від віку [8].

МкРНК фолікулярної рідини присутня як у вигляді вільної мкРНК, так і у складі ЕС, кожна з яких має різний склад. ЕС поглинаються клітинами гранульози, що призводить до збільшення вмісту мкРНК і варіацій у профілях мРНК. Деякі з мкРНК у складі ЕС можуть також сприяти росту ооцитів, оскільки вони диференційовано експресовані у фолікулах, що містять ооцити на різних стадіях дозрівання. Більш вичерпна характеристика вмісту ПВ у ФР показує варіації кількості білкових маркерів та вмісту мкРНК залежно від стадії розвитку фолікулів. Ще цікавіше, що варіації мкРНК свідчать про зміну генетичного програмування одночасно з дозріванням фолікулів. МкРНК ПВ із малих фолікулів переважно стимулюють шляхи клітинної проліферації, тоді як мкРНК із великих фолікулів пов'язані зі шляхами запальної відповіді [18].

Двоспрямований зв'язок між ооцитом і соматичними клітинами-компаньйонами у фолікулярному середовищі опосередковується прямим зв'язком через щільні з'єднання, трансоцеллярні проєкції або через ендокринні, паракринні та аутокринні сигнальні фактори. ПВ, які містяться в різних біологічних рідинах, у тому числі в ФР, відіграють важливу роль у посередництві зв'язку

між ооцитом і оточуючими соматичними клітинами шляхом транспортування біологічно активних молекул для сприяння росту фолікулів і дозрівання ооцитів. Везикули в позаклітинному просторі відображають фізіологічний стан клітин, що їх вивільняють. Молекули, що переносяться ПВ у фолікулярному середовищі, можуть бути маркерами внутрішніх і зовнішніх стресових факторів. ПВ демонструють більший ступінь гетерогенності за розміром, біогенезом і біологічною активною молекулою, яку вони несуть.

Процес біогенезу ПВ регулюється кількома білками, асоційованими з білками ендосомального сортувального комплексу, необхідного для транспортування. Тип ПВ і маркери поверхневих білків варіюють залежно від типу білка, що бере участь у їхньому біогенезі. ПВ відіграють незамінну роль у міжклітинній комунікації під час росту фолікулів. Нещодавні досягнення показують можливості навантаження ПВ специфічними молекулами, такими як мкРНК і малі інтерферуючі РНК, що відкриває нові горизонти для їх застосування в терапії [28]. Зміни вмісту мкРНК у ПВ, отриманих із ФР, через збільшення віку можуть слугувати потенційним предиктором якості ооцитів [19].

### Екзосоми яєчників і маткових труб

Зпліднення ооцита сперматозоїдом відбувається у фаллопієвих трубах. Після капаситації сперматозоїди мають пройти акрозомну реакцію і підтримувати гіперактивну рухливість для злиття з ооцитом. Обидві функції регулюються високими рівнями концентрації кальцію всередині клітини. У цьому контексті головний кальцієвий насос – плазмемембранна кальцієва АТФ-аза 4 (ПМКА 4), а особливо варіант сплайсингу ПМКА 4a, переважає в овідуктальній рідині порівняно з матковою і вагінальною рідинами та повністю пов'язаний з ЕС. Крім того, ці везикули, що несуть ПМКА 4a, мають екзосомні характеристики і захоплені сперматозоїдами, а насос функціонально переміщується на їхні мембрани. Це – перше дослідження, що описує присутність ЕС в яєчниках і втілює ПМКА 4 як інструмент для підтримання гомеостазу кальцію і життєздатності сперматозоїдів під час зберігання, регулюючи капаситацію, акрозомну реакцію і рухливість сперматозоїдів [2]. Згодом ті самі автори виявили, що інтегрини в ЕС яєчника передаються сперматозоїдам і беруть участь у злитті ЕС

і сперматозоїдів. Хоча в овідуктальних ЕС присутні як ПВ, так і ЕС, перші здаються ефективнішими в злитті зі сперматозоїдами [9].

### **Екзосоми матки**

Ендометріальна рідина – в'язкий секрет, що виділяється епітеліальними клітинами ендометрія із залоз у порожнину матки. Оскільки ендометрій є гормонально залежним органом, молекулярний склад секрету варіюється залежно від фази менструального циклу. Маткова рідина, біологічно і клінічно значуще джерело, містить внески з овідуктальної рідини і плазмових білків, поряд з іншими факторами, диференційно екскретованими з крові. Важливо відзначити, що ця маткова рідина несе інформацію, що відображає вплив навколишнього середовища на материнський організм і, можливо, передає таку інформацію ембріонові, маючи згодом довгострокові епігенетичні ефекти на потомство через програмування ембріона і плаценти.

Дотепер ЕС виявлені під час менструального циклу в ендометріальній рідині різних видів, у тому числі людей. Утворення ЕС людськими епітеліальними клітинами ендометрія в первинній культурі епітеліальних клітин ендометрія вперше описано Ng і співавт. Ці ЕС містять специфічний набір мкРНК, не виявлених у вихідних клітинах. Біоінформаційний аналіз показує, що деякі цільові гени мкРНК ЕС пов'язані з процесами, що беруть участь в імплантації ембріона. Важливо відзначити, що автори також підтверджують присутність ЕС у людській матковій рідині та пов'язаному з нею слизі [20].

D.W. Greening і співавт. показують [11], що протеом ЕС, отриманих із людських епітеліальних клітин ендометрія, регулюється стероїдними гормонами і змінюється в процесі менструального циклу. За гормональних умов фолікулярної фази, коли естрогени мають основний гормональний вплив, протеом ЕС збагачується білками, пов'язаними з реорганізацією цитоскелета і сигнальними каскадами, що збігається з фазою відновлення ендометрія.

Слід зазначити, що після овуляції, коли прогестерон є домінуючим гормоном, що підтримує рецептивність ендометрія, протеом змінюється з ознаками реорганізації позаклітинного матриксу та імплантації ембріона. Як і в інших системах, протеоми ЕС показані як відмінні від вихідних клітин. Важливо відзначити, що це дослідження

свідчить, що ЕС ендометрія передаються в клітини трофобласта людини, посилюючи їхню адгезивну здатність. Це значно вище, коли ЕС з клітин, які зазнають впливу як естрогенів, так і прогестерону, щоб імітувати фазу рецептивності менструального циклу [20].

### **Ембріональні та трофектодермальні екзосоми**

Цікаво, що ембріональні стовбурові клітини утворюють мікросоми, що досягають трофектодермального шару та підвищують здатність міграції трофобластних клітин у культурі. Присутність ламініну і фібронектину в ЕС забезпечує прикріплення до інтегринів на поверхні трофобластних клітин, збільшуючи міграцію трофобластів. Введення ЕС у порожнину 3–5-добових бластоцист мишей збільшує ефективність імплантації. ЕС, що виробляються трофектодермою, беруть участь у взаємодії з материнським ендометрієм. Вивчення ЕС, що походять від людських клітин трофобласта, також показує, що вони стимулюють міграцію клітин ендотелію, що важливо для ремоделювання спіральних артерій матки [11].

### **Екзосоми як транспортні засоби для взаємодії між ембріоном і материнським організмом**

Першою ознакою того, що ендометрій продукує ЕС з унікальним вантажем, є те, що ендометріальна епітеліальна клітинна модель (ЕЕКМ) людини виділяє ЕС, що містять відмінний профіль мкРНК від батьківських клітин. Ці ЕС можуть бути механізмом для комунікації між матір'ю та ембріоном із потенційним впливом на імплантацію ембріона. Дійсно, біоінформаційні аналізи мкРНК ЕС показують переважання генів, залучених до імплантації, на які спрямовані ці мкРНК. Крім того, дослідження протеома ЕЕКМ ЕС, вирощених за умов, щоб представляти проліферативну й секреторну фази циклу, показує, що білковий вантаж ЕС залежить від гормонів [3].

### **Значення позаклітинних везикул у репродуктивній патології**

З огляду на важливу функціональну роль і присутність ПВ у різних аспектах репродуктивної біології з'являється дедалі більше доказів потенційної ролі ПВ у розвитку репродуктивних патологічних станів, у тому числі ен-

Таблиця

## Позаклітинні везикули при ендометріозі

Патологія	Патогенна роль ПВ
Ендометріоз	Сприяють інвазії ендометріальних уражень
	Підвищують ангіогенний потенціал
СПКЯ	Регулюють експресію мкРНК залежно від фенотипу СПКЯ
Втрата вагітності на ранніх термінах	Індукують надмірну прокоагулянтну активність
	Провокування дисфункції ендотелію
	Сприяють аномальному ремоделюванню спіральних артерій матки
Плацентарна дисфункція	Стимулюють прозапальну та прокоагулянтну активність
	Генерують окислювальний стрес у плаценті та материнській судинній системі
Прееклампсія	Не можуть забезпечити належний розвиток судин
Гестаційний цукровий діабет	Стимулюють вироблення прозапальних цитокінів ендотеліальними клітинами

дометріозу, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), втрати вагітності, прееклампсії та гестаційного цукрового діабету (табл.) [7].

З огляду на важливість ПВ значні зусилля зосереджено на оцінюванні прогностичної цінності та їх застосування як діагностичних і терапевтичних засобів.

Ендометріоз – естрогензалежне запальне захворювання, яке характеризується збільшенням ангіогенних факторів і металопротеїназ. Пригнічення металопротеїназ дає змогу уникнути формування ендометріодних ектопій. Індуктор металопротеїназ переноситься в ПВ з епітеліальних клітин матки і стимулює експресію металопротеїназ у стромальних фіброблестах. Це дає змогу збільшити вироблення металопротеїназ фіброблестами, сприяючи інвазії ендометріодних вогнищ. Щодо вантажа мкРНК у ПВ від ендометріальних стромальних клітин жінок з ендометріозом, на відміну від жінок без цього захворювання, показують різні профілі екзосомального вмісту мкРНК.

Досліджено активність ектонуклеотидаз ферментів, які беруть участь у запальних процесах. Їхня активність підвищена в ПВ, отриманих із рідини ендометрію і простих кіст, але значно вища для ПВ з ендометріом [13,29].

### Синдром полікістозних яєчників

Визначено, що тромбоцитарні мікровезикули в плазмі жінок із СПКЯ мають вищий рівень порівняно зі здоровими жінками контрольної групи. Виявлено значну позитивну кореляцію між мікровезикулами та числом фолікулів у яєчниках цих жінок. Подальше дослідження щодо збіль-

шення рівня ПВ (переважно екзосомального розміру) при СПКЯ також показує пряму кореляцію з маркерами інсулінорезистентності.

У складі ПВ ФР людини виявлено 120 мкРНК, 11 з яких високо експресовані та мають цільові гени в шляхах, пов'язаних із репродукцією, ендокринологією і метаболічними процесами. Дві з них значно знижені в ПВ ФР пацієнтів із СПКЯ порівняно з жінками контрольної групи [33].

### Ускладнення вагітності

Екзосоми з різних джерел (епідидиміс, шийка матки, фолікул яєчника, ембріон і ендометрій) мають потенційне значення як у настанні, так і в розвитку успішної вагітності. Починаючи з шостого тижня гестації, ЕС, що походять переважно з плаценти, представляють основне джерело везикул із потенційним впливом на фетоматеринську комунікацію. Їхня концентрація в материнській плазмі поступово зростає в міру розвитку вагітності. Вивільненню та біологічній активності ЕС сприяють як низький вміст кисню, так і висока концентрація глюкози [33].

Зміни в концентрації, складі та біологічній активності плацентарних і позаплацентарних ЕС зареєстровані при ускладненнях вагітності. Особливо слід зазначити збільшене виділення ЕС при двох основних ускладненнях вагітності – гестаційному діабеті та прееклампсії. [25,26,31].

### Екзосоми в ранніх випадках втрати вагітності

Рівень ендотеліальних мікрочастинок у плазмі знижується після втрати вагітності, особливо після повторних викиднів, порівняно з жінками

контрольної групи. У період вагітності баланс гемостазу зміщується в бік посиленої прокоагулянтної активності зі збільшенням факторів згортання і фібриногену, а також зі зменшенням антикоагулянтних факторів і фібринолітичної активності. Припускають, що надлишкова прокоагулянтна відповідь, яка призводить до тромбозу судин материнської частини плаценти та подальшої гіпоксії, є фактором, що відіграє важливу роль у випадках втрати плода. У цьому відношенні кількість ЕС із прокоагулянтною активністю збільшена в разі втрати вагітності.

У жінок, які мали втрату вагітності, спостерігаються нижчі рівні мікрочастинок тромбоцитів і вищі рівні ендотеліальних мікрочастинок порівняно з жінками контрольної групи, а це вказує на дисфункцію ендотелію. Водночас у жінок із рецидивними викиднями збільшена кількість мікрочастинок, які походять від тромбоцитів, порівняно з жінками контрольної групи [22,34].

### **Екзосоми в гестаційних судинних ускладненнях**

Гестаційні судинні ускладнення (гіпертензія і прееклампсія) є поширеними причинами материнської і перинатальної захворюваності й смертності. Гіпертензія може виникати унаслідок аномальної плацентації та призводити до розвитку порушень функції печінки, прогресуючої ниркової недостатності, набряку легень, а також нового початку мозкових або зорових порушень, що може закінчитися синдромом гемолізу, підвищених показників ферментів печінки і низької кількості тромбоцитів і/або еклампсією. Прееклампсія є складним розладом, що спричиняє передчасні пологи, обмеження росту плода, а також материнську смертність. Загалом, різні дослідження вказують на збільшення виділення ендотеліальних мікрочастинок в умовах гестаційних судинних ускладнень, що вказує на судинні пошкодження [1,23].

Плацента відіграє критичну роль і є незаперечним джерелом розвитку прееклампсії. Прееклампсія може розвиватися навіть за відсутності плода, за умов наявності тканин трофобласта. ЕС і ПВ, що походять від клітин плаценти, збільшені при прееклампсії порівняно з нормальними вагітностями, можливо, частково через гіпоксію, спричинену аномальною плацентацією. Це збільшення відбувається специфічно за ранньої прееклампсії, але не за пізньої прееклампсії або нормотензивного внутрішньоутробного сповіль-

нення росту. Важливо відзначити, що рання прееклампсія розвивається в першому триместрі, коли відбувається інвазія трофобласта і реконструкція судин, підкреслюючи важливість мікровезикул у цих процесах. Крім того, зміни в білковому, ліпідному та мкРНК-вмісті мікровезикул структурних клітин плаценти можуть пояснювати специфічну роль мікровезикул у прееклампсії, у тому числі в імунній відповіді, коагуляції, окислювальному стресі та апоптозі.

Мікровезикули від ворсинчастого цитотрофобласта переносять синцитин-1 і синцитин-2, які беруть участь у злитті мікровезикул із цільовими клітинами. Вміст синцитину-2 зменшений у мікровезикулах, отриманих із сироватки хворих на прееклампсію [5].

Як циркулюючі ПВ, так і нейтрофільні позаклітинні пастки у вагітних жінок із прееклампсією виявляють шкідливий вплив на ендотеліальні клітини. ПВ викликають прооксидантний і прозапальний стан, тоді як нейтрофільні позаклітинні пастки підсилюють активацію системи комплементу [23].

### **Материнські екстравазатні везикули**

Навіть до початку вагітності ризик розвитку прееклампсії в матері пов'язаний з ожирінням, цукровим діабетом, гіпертензією і системним червоним вовчаком. Екстравазатні везикули (ЕВ), що спричиняють розвиток прееклампсії, мають змінені концентрації та модифікований молекулярний склад, який може змінювати функціонування материнського організму. Особливо ЕВ, що походять від лейкоцитів і тромбоцитів, пов'язані з ризиком прееклампсії [5,30].

Після встановлення вагітності материнські ЕВ різного клітинного походження взаємодіють з ембріональними тканинами з потенційними наслідками для патогенезу прееклампсії. Тромбоцити відіграють ключову роль у розвитку прееклампсії, і кілька досліджень повідомляють про зниження у вагітних рівня ЕВ, які походять від тромбоцитів, порівняно з невагітними жінками, з подальшим зниженням при прееклампсії. ЕВ, що походять від ендотелію і тромбоцитів матері, викликають тромбо-запальну відповідь у плаценті, спричиняють активування тромбоцитів у клітинах плаценти, запускаючи фенотип, аналогічний прееклампсії, а інгібування активації тромбоцитів у плаценті анулює фенотип, подібний до прееклампсії [15,17].

## Висновки

На відміну від тромбоцитів, лейкоцити і певні популяції екстравазатів, які походять від них, збільшені за прееклампсії порівняно з фізіологічною вагітністю, здебільшого це екстравазати гранулоцитарного і моноцитарного походження [4].

Рівні екстравазатів, що походять від ендотелію, корелюють зі збільшенням антиангіогенного фактора sFlt1 і співвідношенням sFlt1/P1GF. Апоптоз ендотелію відбувається паралельно з інгібуванням ангиогенезу і корелює з характерним для прееклампсії ушкодженням ендотелію, що зберігається до першого тижня після пологів [12,32].

Щодо ожиріння, то існує зв'язок між виділенням ЕС і прогресуванням прееклампсії. Нещодавнє дослідження зазначає, що рівень ЕС у крові матері корелює з індексом маси тіла (ІМТ) матері. Встановлено позитивну кореляцію між ІМТ і рівнем ЕС, що призводить до зниження частки ЕС, які походять від плаценти, протягом усієї вагітності. Це зростання рівня ЕС у подальшому посилює вивільнення інтерлейкінів 6 і 8 та фактора некрозу пухлини  $\alpha$  з ендотеліальних клітин, що погіршує системне запалення залежно від ІМТ [27,35].

Дослідження ролі ЕС у регуляції репродуктивної функції динамічно розвивається і дає глибоке розуміння процесів, які призводять до успішної вагітності. Використання ЕС як біомаркерів патології дає можливість діагностики з меншою інвазивністю, оскільки ЕС можна отримати з рідин організму замість біопсії тканин. ЕС можуть використовуватися як носії для цільової доставки ліків та біологічних сполук, або як терапевтичні мішені, якщо вони виробляються ураженими клітинами. Розуміння специфіки типів клітин та довгострокових ефектів ремодельовання ЕС, потенціалу впливати на епігенетичні зміни, є ключовими факторами, які необхідно розглянути в міру розвитку цієї галузі.

Однак застосування ЕС мають обмеження через технічні й економічні причини. Чистота виділених ЕС потребує поліпшення, що вимагає більш якісних технологій та обладнання. Крім того, хоча екзосомальні мкРНК мають характеристики, необхідні для використання як біомаркерів у діагностуванні захворювань, їм все ще не вистачає високої точності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Aharon A. (2015). The role of extracellular vesicles in placental vascular complications. *Thromb Res.* 135: S23-S25.
- Al-Dossary AA, Bathala P, Caplan JL, Martin-DeLeon PA. (2015). Oviductosome-sperm membrane interaction in cargo delivery: detection of fusion and underlying molecular players using three-dimensional superresolution structured illumination microscopy (SR-SIM). *J Biol Chem.* 290(29): 17710-17723.
- Bidarimath M, Khalaj K, Kridli RT, Kan FWK, Koti M, Tayade C. (2017). Extracellular vesicle mediated intercellular communication at the porcine maternal-fetal interface: A new paradigm for conceptus-endometrial cross-talk. *Sci Rep.* 7: 40476.
- Cajas YN, Cañón-Beltrán K, de la Blanca MGM, Sánchez JM, Fernandez-Fuertes B et al. (2021, Dec). Role of reproductive fluids and extracellular vesicles in embryo–maternal interaction during early pregnancy in cattle. *Reprod Fertil Dev.* 34(2): 117-138.
- Cronqvist T, Salj'e K, Familiari M, Guller S, Schneider H, Gardiner C et al. (2014). Syncytio trophoblast vesicles show altered micro-RNA and haemoglobin content after ex-vivo perfusion of placentas with haemoglobin to mimic pre eclampsia. *PLoS One.* 9(2): e90020.
- Da Silveira JC, Veeramachaneni DNR, Winger QA, Carnevale EM, Bouma GJ. (2012). Cell-secreted vesicles in equine ovarian follicular fluid contain miRNAs and proteins: a possible new form of cell communication within the ovarian follicle. *Biol Reprod.* 86(3): 71.
- De Toro J, Herschlik L, Waldner C, Mongini C. (2015). Emerging roles of exosomes in normal and pathological conditions: new insights for diagnosis and therapeutic applications. *Front Immunol.* 6: 203.
- Diez-Fraile A, Lammens T, Tilleman K, Witkowski W, Verhasselt B, De Sutter P et al. (2014). Age-associated differential microRNA levels in human follicular fluid reveal pathways potentially determining fertility and success of in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb).* 17(2): 90CE98.
- Fereshteh Z, Bathala P, Galileo DS, Martin-DeLeon PA. (2019, Aug). Detection of extracellular vesicles in the mouse vaginal fluid: Their delivery of sperm proteins that stimulate capacitation and modulate fertility. *J Cell Physiol.* 234(8): 12745-12756. Epub 2018 Dec 7. doi: 10.1002/jcp.27894. PMID: 30536802; PMCID: PMC6478556.
- Foster BP, Balassa T, Benen TD, Dominovic M, Elmadjian GK, Florova V et al. (2016, Dec). Extracellular vesicles in blood, milk and body fluids of the female and male urogenital tract and with special regard to reproduction. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 53(6): 379-395. Epub 2016 Jul 23. doi: 10.1080/10408363.2016.1190682. PMID: 27191915.
- Greening DW, Nguyen HPT, Elgass K, Simpson RJ, Salamonsen LA. (2016). Human endometrial exosomes contain hormone-specific cargo modulating trophoblast adhesive capacity: insights into endometrial-embryo interactions. *Biol Reprod.* 94(2): 38.
- Grossini E, Surico D, Venkatesan S, Ola Pour MM, Aquino CI, Remorgida V. (2025, Feb 27). Extracellular Vesicles and Pregnancy-Related Hypertensive Disorders: A Descriptive Review on the Possible Implications «From Bench to Bedside». *Biology (Basel).* 14(3): 240.
- Harp D, Driss A, Mehrabi S, Chowdhury I, Xu W, Liu D et al. (2016). Exosomes derived from endometriotic stromal cells have enhanced angiogenic effects in vitro. *Cell Tissue Res.* 365(1): 187-196.

14. Hell L, Wisgrill L, Ay C, Spittler A, Schwameis M, Jilma B et al. (2017, Jun). Procoagulant extracellular vesicles in amniotic fluid. *Transl Res.* 184: 12-20.e1. Epub 2017 Feb 4. doi: 10.1016/j.trsl.2017.01.003. PMID: 28236427; PMCID: PMC6544525.
15. Li H, Han L, Yang Z, Huang W, Zhang X, Gu Y et al. (2015). Differential proteomic analysis of syncytiotrophoblast extracellular vesicles from early-onset severe preeclampsia, using 8-plex iTRAQ labeling coupled with 2D nano LC-MS/MS. *Cell Physiol Biochem.* 36(3): 1116-1130.
16. Lin Q, Cao J, Yu J, Zhu Y, Shen Y, Wang S et al. (2023, Dec 14). YAP-mediated trophoblast dysfunction: the common pathway underlying pregnancy complications. *Cell Commun Signal.* 21(1): 353. doi: 10.1186/s12964-023-01371-2. PMID: 38098027; PMCID: PMC10722737.
17. Moore KA, Petersen AP, Zierden HC. (2024, May 2). Microorganism-derived extracellular vesicles: emerging contributors to female reproductive health. *Nanoscale.* 16(17): 8216-8235.
18. Navakanitworakul R, Hung W-T, Gunewardena S, Davis JS, Chotigeat W, Christenson LK. (2016). Characterization and small RNA content of extracellular vesicles in follicular fluid of developing bovine antral follicles. *Sci Rep.* 6(1): 25486.
19. Nejabati HR, Roshangar L, Nouri M. (2023, Jan 1). Follicular fluid extracellular vesicle miRNAs and ovarian aging. *Clin Chim Acta.* 538: 29-35.
20. Ng YH, Rome S, Jalabert A, Forterre A, Singh H et al. (2013). Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation. *PLoS One.* 8(3): e58502.
21. Radchenko VV, Yelchaninova TI. (2024). The role of extracellular vesicles in physiological and pathological conditions (literature review). *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 1(97): 97-104. [Радченко ВВ, Єльчанінова ТІ. (2024). Роль позаклітинних везикул при фізіологічних та патологічних станах (огляд літератури). *Український журнал Перинатологія і Педіатрія.* 1(97): 97-104]. doi: 10.15574/PP.2024.97.97.
22. Rajaratnam N, Ditlevsen NE, Sloth JK, Bæk R, Jørgensen MM, Christiansen OB. (2021, Jun 9). Extracellular Vesicles: An Important Biomarker in Recurrent Pregnancy Loss? *J Clin Med.* 10(12): 2549.
23. Ramos A, Youssef L, Molina P, Torramadé-Moix S, Martínez-Sánchez J, Moreno-Castaño AB et al. (2024, Dec 13). Circulating extracellular vesicles and neutrophil extracellular traps contribute to endothelial dysfunction in preeclampsia. *Front Immunol.* 15: 1488127.
24. Reed BG, Carr BR. (2018, Aug 5). The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905282.
25. Rice GE, Scholz-Romero K, Sweeney E, Peiris H, Kobayashi M, Duncombe G et al. (2015). The effect of glucose on the release and bio activity of exosomes from first trimester tropho blast cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(10): E1280-E1288.
26. Salomon C, Sobrevia L, Ashman K, Illanes S, Mitchell MD, Rice GE. (2013). The role of placental exosomes in gestational diabetes mellitus. In: Sobrevia L, ed. *Gestational Diabetes – Causes, Diagnosis and Treatment.* Edited by Luis Sobrevia. Rijeka, Croatia: In-Tech: 29-47. <https://doi.org/10.5772/55298>. Accessed 24 April 2017.
27. Simon C, Greening DW, Bolumar D, Balaguer N, Salamonsen LA, Vilella F. (2018, Jun 1). Extracellular Vesicles in Human Reproduction in Health and Disease. *Endocr Rev.* 39(3): 292-332.
28. Tesfaye D, Hailay T, Salilew-Wondim D, Hoelker M, Bitseha S, Gebremedhn S. (2020, Jul 1). Extracellular vesicle mediated molecular signaling in ovarian follicle: Implication for oocyte developmental competence. *Theriogenology.* 150: 70-74.
29. Texid'o L, Romero C, Vidal A, Garc'ia-Valero J. (2014). Ecto-nucleotidases activities in the contents of ovarian endometriomas: potential biomarkers of endometriosis. *Mediators Inflamm.* 2014: 120673.
30. Thompson RE, Bouma GJ, Hollinshead FK. (2022, Mar 16). The Roles of Extracellular Vesicles and Organoid Models in Female Reproductive Physiology. *Int J Mol Sci.* 23(6): 3186.
31. Tong M, Chamley LW. (2015). Placental extracellular vesicles and feto-maternal communication. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 5(3): a023028.
32. Vickram AS, Srikumar PS, Srinivasan S, Jeyanthi P, Anbarasu K, Thanigaivel S et al. (2021, Jun). Seminal exosomes – An important biological marker for various disorders and syndrome in human reproduction. *Saudi J Biol Sci.* 28(6): 3607-3615.
33. Willis GR, Connolly K, Ladell K, Davies TS, Guschina IA, Ramji D et al. (2014). Miners K, Price DA, Clayton A, James PE, Rees DA. Young women with polycystic ovary syndrome have raised levels of circulating annexin V-positive platelet microparticles. *Hum Reprod.* 29(12): 2756-2763.
34. Xiong Y, Fang Z, Dong J, Chen S, Mao J, Zhang W et al. (2023, Mar). Maternal circulating exosomal miR-185-5p levels as a predictive biomarker in patients with recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 40(3): 553-566.
35. Zhang M, Xing J, Zhao S, Chen H, Yin X, Zhu X. (2023, Oct). Engineered extracellular vesicles in female reproductive disorders. *Biomed Pharmacother.* 166: 115284.

#### Відомості про авторів:

**Радченко Віталій Володимирович** – к.мед.н. доц., асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-2439-1371>.

**Грек Людмила Прокофіївна** – д.мед.н., доц., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4650-547X>.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2025 р.; прийнята до друку 16.09.2025 р.