

УДК 576.54+576.314+57.021+578.834.1  
DOI: <https://doi.org/10.17721/1728.2748.2025.100.15-25>

Галина БУДАШ, канд. біол. наук, ст. викл.  
ORCID ID: 0000-0003-4717-3470  
e-mail: Galyna.Budash@ukma.edu.ua  
Національний університет "Києво-Могилянська Академія", Київ, Україна

Надія БІЛЬКО, д-р мед. наук, проф.  
ORCID ID: 0000-0002-3213-0032  
e-mail: nbilko@ukma.edu.ua  
Національний університет "Києво-Могилянська Академія", Київ, Україна

## ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ ЕКЗОСОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНОВІРУСНОЇ ХВОРОБИ, ВИКЛИКАНОЇ SARS-COV-2

**Вступ.** Коронавірусна хвороба (COVID-19) – важке гостре респіраторне захворювання, спричинене збудником важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2). Для боротьби із клінічними ускладненнями, спричиненими вірусом SARS-CoV-2, існує нагальна потреба у надійній терапії. Екзосоми – це везикули, які відіграють роль у міжклітинній комунікації. Екзосоми є паракринними й ендокринними медіаторами, які містять набір хемокінів, факторів росту, мРНК і мікроРНК із протизапальними, регенеративними та імунomodуючими функціями. Екзосоми можуть бути плеотропним терапевтичним засобом у боротьбі з інфекцією SARS-CoV-2.

**Методи.** У роботі виконано пошук поточних досліджень, що включають клінічні випробування застосування екзосом для лікування COVID-19 у реєстрі клінічних випробувань [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) та [cochranelibrary.com](https://cochranelibrary.com). Проведено аналіз та узагальнення отриманих даних.

**Результати.** Метою більшості досліджень є перевірка безпечності та ефективності препаратів. Екзосоми, отримані з різних джерел, мають багато спільних характеристик, однак вони також можуть відрізнятися за функціональністю. Переважна кількість випробувань була націлена на дослідження екзосом, отриманих з МСК, джерелами дїставання яких є плацента, пуповина, амніотична рідина, жирова тканина та кістковий мозок. Крім того, екзосоми можуть бути використані як носії ліків, збагачених CD24, а током можуть бути отримані з інших джерел, наприклад вірус-специфічних Т-клітин. Нецільовий метод доставки екзосом в організм людини може бути причиною невисокої ефективності застосування екзосом. Новітнім методом цільової доставки екзосом може бути їхнє розпилення замість введення внутрішньовенно.

**Висновки.** Хоча даних усе ще недостатньо для широко застосування екзосом для лікування короно вірусної хвороби, вже можна охарактеризувати сучасний стан досліджень, джерела отримання, методи доставки й основні групи дослідників і компаній, що працюють над цією темою.

**Ключові слова:** SARS-CoV-2; COVID-19; екзосоми, мезенхімальні стовбурові (стромальні) клітини; клінічні випробування.

### Вступ

COVID-19 – це респіраторне захворювання, спричинене SARS-CoV-2, коронавірусом, відкритим у 2019 р. Інфекція виникає через наявність генетичного матеріалу, РНК, роду Betacoronavirus родини Coronaviridae (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023). У більшості інфікованих людей захворювання протікає безсимптомно або з легкими симптомами, серед яких лихоманка, втомлюваність і сухий кашель. Проте у частині випадків через кілька днів протягом короткого періоду (12–24 год) може швидко розвинути клінічне погіршення (Sharira et al., 2022). Такі пацієнти схильні до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), легеневої недостатності, потреби у вентиляції легень і навіть смерті (Hu et al., 2021), часто потребують додаткової терапії. Хвороба COVID-19 являє особливу терапевтичну проблему, оскільки вона виникає як через вірусну інфекцію, так і через надмірну реактивність імунітету людини (García, 2020). Важкі ускладнення пов'язані з розвитком цитокінового шторму (Sharira et al., 2022). Його причиною є різні паралельні процеси, а саме активація макрофагів та інших антигенпрезентуючих клітин, які інформують лімфоцити про наявність вірусу; реплікація РНК-вірусу в клітинах хазяїна, що активує синтез прозапальних факторів; вірусна інвазія лімфоцитів, що викликає апоптоз лімфоцитів і полегшує імунне ухилення клітинами вірусу (Sengupta et al., 2020a, Ye et al., 2020). Комплексна патофізіологія свідчить про те, що важка форма COVID-19 легше піддається лікуванню

плейотропним агентом, а не одним цільовим агентом (Sengupta et al., 2020a).

Екстремальні та неконтрольовані реакції імунної системи, окрім смертельного цитокінового шторму, відіграють вирішальну роль у патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), спричиненого інфекцією SARS-CoV-2. Основні компоненти патогенезу ГРДС включають порушення цитотоксичних механізмів, активацію цитотоксичних лімфоцитів і макрофагів з надмірним вивільненням прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, GCSF, MCP-1), маркерів запалення (СРБ, сироватковий феритин), а також інфільтрацію органів і тканин активованими Т-лімфоцитами й макрофагами, що спричиняє гіперзапальні реакції. Ці гострі ураження можуть призвести до пошкодження легень або смерті (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023). ГРДС характеризується дифузним ураженням альвеол, є причиною 10 % госпіталізацій у відділеннях інтенсивної терапії і присутній у 25 % пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень. Незважаючи на те, що лікування в основному базується на таких підтримуючих заходах, як захисна механічна вентиляція легень, нейром'язові блокатори або положення лежачи, смертність від ГРДС у всьому світі залишається високою, близько 30 % (Shi et al., 2021).

Ще однією проблемою, пов'язаною з ковід, є той факт, що частина хворих відчуває стійкі симптоми навіть після елімінації інфекції. Такий стан називають довготривалий ковід. Тривалі симптоми COVID дуже різноманітні, до їх переліку відносять понад 200 ознак і

симптомів. Серед них: задишка, міалгія, аносмія та дисгевзія, розлади сну та проблеми з пам'яттю. COVID-19 вражає респіраторні, серцево-судинні, неврологічні, шлунково-кишкові, психологічні функції та викликає діабет, дисрегуляцію імунної системи, ураження багатьох органів. Як наслідок, пацієнти страждають від погіршення здатності виконувати свої повсякденні функції та мають нижчу якість життя, а пацієнти з важкими симптомами можуть потребувати спеціалізованої лікарняної допомоги. Тому лікування COVID потребує розробки нових терапевтичних підходів (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023).

За останні роки клітинна терапія МСК була визнана безпечною у 871 клінічному дослідженні, зареєстрованому в базі даних Національного інституту здоров'я, включаючи 117 досліджень легеневих ускладнень (Raza, Seth, & Khan, 2020). Мезенхімальні стромальні/стовбурові клітини (МСК) – це клітини, які найбільш часто використовують під час клітинної терапії. Вони виконують функції імунomodуляції, регенерації тканин і захисні функції. Раніше вважалося, що МСК виявляють свій захисний ефект шляхом міграції до пошкоджених тканин, приживлення та взаємодії з іншими клітинами. Проте багато доклінічних досліджень і клінічних випробувань показали, що терапевтичний ефект МСК здійснюється через паракринну продукцію факторів росту, хемокінів і цитокінів. Незважаючи на високу лікувальну ефективність, терапія МСК має деякі складнощі, а саме труднощі у створенні постійного джерела клітин зі стабільним фенотипом, токсичність, пов'язану з інфузією, що є результатом фізичного захоплення клітин у мікроциркуляторному руслі легенів та інші (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023).

МСК продукують численні позаклітинні везикули: екзосоми, мікровезикули та апоптотичні тільця. Екзосоми виконують роль паракринних посередників між МСК та їх клітинами-мішенями. Вони беруть участь у міжклітинному спілкуванні, є транспортерами для доставки білків, мРНК і мікроРНК у цільові клітини (Heldring et al., 2015). У складі екзосом, отриманих із МСК, було визначено понад 304 білки й 150 мікроРНК та інших біоактивних молекул. Екзосоми можуть відтворювати біологічний потенціал МСК; отже, вони можуть замінити клітинну терапію. А саме екзосоми, отримані з МСК, можуть регулювати імунну відповідь, запускати процеси відновлення та регенерації тканин, їм притаманний ефект "хоумінга" – вони можуть спрямовано потрапляти до пошкодженого органу для того, щоб зменшити ураження легенів і пригнічувати фіброз легень під час лікування COVID-19, а також позитивно впливати на покращення дихальної функції та прогноз пацієнтів із COVID-19 (Hou et al., 2024).

Імуномодулююча роль екзосом полягає в тому, що екзосоми МСК містять мікроРНК (напр., miR-182), які сприяють поляризації макрофагів з підтипу M1 на підтип M2. Також за рахунок впливу на інгібіторні цитокіни IL-10 і TGF- $\beta$ , екзосоми сприяють проліферації та імуносупресивній здатності Tregs до послаблення запальної відповіді та зниження рівня гіперактивної імунної відповіді у пацієнтів із COVID-19. Було показано, що екзосоми МСК індують поляризацію M2 у макрофагах, знижуючи регуляцію iNOS і посилюючи регуляцію антитіл до аргінази 1 з метою полегшення несприятливих наслідків інфекції SARS-CoV-2 (Hou et al., 2024).

Оскільки до складу екзосом входять ті самі імуно-моделюючі та проангіогенні фактори, що в МСК, то регенеративне відновлення й антифіброзний ефект екзосом, отриманих із МСК, сприяє відновленню

альвеолярних епітеліальних та ендотеліальних клітин, підтримує цілісність судинного бар'єра, відновлює пошкоджені легеневі тканини та зменшує легеневий фіброз. Крім того, мікроРНК-145 та інші білки в екзосомах значною мірою сприяють функціональній підтримці та регенерації пошкоджених тканин легенів, тим самим полегшуючи відновлення легеневої травми та забезпечуючи кращий терапевтичний підхід до лікування COVID-19. В експериментальній моделі фіброзу легень фактори росту, що виділяються МСК через екзосоми, наприклад HGF, який запобігає апоптозу епітеліальних клітин, показали антифіброзну дію (Hou et al., 2024).

Ефект "хоумінгу" МСК дозволяє їм локалізуватися у пошкоджених ділянках організму, тому МСК можна доставляти в організм пацієнта як системно через кровотік, так і локально – вводячи в місце пошкодження. Під час доклінічних досліджень було показано, що екзосоми мають таку саму властивість. Альварес-Ервіті та інші показали, що функціональні малі інтерферуючі РНК можуть бути ефективно доставлені в мозок миші після внутрішньовенного введення (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023). Після внутрішньовенного введення екзосом у моделі миші з гострим ураженням нирок їхнє накопичення було зафіксовано в нирках, що підтверджує здатність екзосом локалізуватись у місця ураження. Тобто екзосомам властивий ефект хоумінгу незалежно від місця введення препарату (Gupta et al., 2020; Hou et al., 2024).

Екзосоми, отримані зі стовбурових клітин, мають здатність інгібувати сигнальні шляхи, пов'язані з гіпоксією. Це потенційно може допомогти зменшити запалення та гіпертонію – симптоми, які особливо помітні при захворюваннях дихальних шляхів. Дослідження показали, що екзосоми продукують мікроРНК, які діють як комплекс пригнічення та змінюють експресію клітинних рецепторів за допомогою епігенетичних модифікацій. Цей процес перешкоджає вторгненню в організм різних РНК-вірусів, включаючи коронавірус, грип і гепатит С (Gupta et al., 2020; Nasiri et al., 2024). Кілька досліджень продемонстрували, що екзосоми, отримані з МСК, пригнічують вивільнення цитокінів і знижують рівень запалення. На додаток до цього, Hade та співавтори показали, що екзосоми можуть допомогти у регенерації легенів при станах легеневого фіброзу. Таким чином, численні механізми сприяють відновленню пошкоджених тканин під час застосування екзосом, які можуть бути використані для лікування тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 у поєднанні з іншими методами лікування (Hade, Suire, & Suo, 2021).

Перевагами використання екзосом, порівняно з їхніми клітинними аналогами, є кращий профіль безпеки, головним чином через їхній нанорозмір. На відміну від МСК, які мають діаметр 30–60 мкм, екзосоми можуть ефективно переноситися до специфічних тканин після введення без агрегації в мікроциркуляторному руслі легенів (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023), запобігаючи можливості легеневої емболії, спричиненої введеними клітинами (Jung et al., 2013). Екзосоми можуть відновити запальні та регенеративні процеси завдяки зміні концентрації протизапальних цитокінів і трансформації імунних клітин до регенеративного секретому. Вважається, що інгаляція екзосом зменшує запалення та пошкодження легенів, індуючи регенеративні процеси, і має потенційний терапевтичний ефект при лікуванні COVID-19 (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023). Різноманітні доклінічні дослідження продемонстрували, що внутрішньовенне введення екзосом, отриманих з МСК, є перспек-

тивним джерелом безклітинної терапії інфекційних уражень легенів, включаючи гостре ураження легень, спричинене вірусом грипу та бактеріально-індуковану важку пневмонію у мишей (Shi et al., 2021). Отже, екзосоми можуть бути потенційним плеотропним агентом, який може бути застосований для лікування коронавірусної хвороби та її ускладнень (Hessvik, & Llorente, 2017, Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023).

**Методи**

**Огляд клінічних випробувань застосування екзосом для лікування коронавірусної хвороби.** Після оголошення всесвітньої пандемії COVID-19 у всьому світі було зареєстровано понад 9836 клінічних досліджень новітніх терапевтичних схем, протоколів імунізації та протівірусних стратегій для боротьби з цією інфекцією (ClinicalTrials.gov., n.d.). У цьому огляді ми сфокусували увагу на клінічних дослідженнях, метою яких є перспективи застосування екзосом для лікування пацієнтів, хворих на COVID-19, проведених у період із 2020 до грудня 2024 р. 07 грудня 2024 р. у реєстрі клінічних випробувань Clinicaltrials.gov та cochranelibrary.com було здійснено пошук клінічних досліджень терапії COVID-19 за такою стратегією пошуку: COVID або "COVID-19" або "SARS-COV-2" або

SARS та exosomes. Зареєстровані клінічні дослідження були включені для аналізу, якщо екзосоми використовували з метою лікування або запобігання інфекції SARS-CoV-2 і пов'язаної з нею хвороби COVID-19. Зареєстровані дослідження не включалися, якщо використовувались екзосомальні продукти для інтервенційних цілей з метою лікування або запобігання інфекції SARS-CoV-2, а також, якщо дослідження було внесено до списку вилучених або скасованих. У реєстрі клінічних випробувань Clinicaltrials.gov було знайдено 20 досліджень, пов'язаних із застосуванням екзосом, проте лише 15 з них були присвячені лікуванню COVID-19 (ClinicalTrials.gov., n.d.). Одне з цих досліджень було призупинено на вимогу спонсора. У реєстрі клінічних випробувань cochranelibrary.com було знайдено 18 записів, пов'язаних із застосуванням екзосом для лікування COVID-19 (Cochrane Library, n.d.). Проте лише два записи не повторювали дослідження, знайдені в попередньому реєстрі. Загалом було обрано 17 досліджень (табл. 1.). Основною метою цих експериментів є визначення безпеки й ефективності застосування екзосом у пацієнтів із COVID-19 (ClinicalTrials.gov, n.d., Cochrane Library, n.d.).

**Таблиця 1**

**Клінічні дослідження застосування екзосом для лікування Covid-19**

Клінічне дослідження	Захворювання	Джерело екзосом	Метод доставки	Фаза	Кількість учасників	Країна	Спонсор
NCT06492798	довготривалий COVID-19	МСК з пуповини	Інг	I+II	76	Китай	Changhai Hospital
NCT05808400	довготривалий COVID-19	МСК із жирової тканини, (haMSC-EV)	Інг	I	80	Китай	Huazhong University of Science and Technology
NCT05787288	COVID-19	МСК	Інг	I	240	Китай	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University
NCT05387278	COVID-19, ГРДС	Мск з пуповини (EV-Pure, WJ-Pure)		I	20	США	Vitti Labs, LLC
NCT05228899	довготривалий COVID-19	МСК з амніотичної рідини (Zofin)	Інг	I+II	30	США	ZEO ScientificX, Inc.
NCT04657406	COVID-19	МСК з амніотичної рідини (Zofin)	Інг			США	ZEO ScientificX, Inc.
NCT04384445	COVID-19	МСК з амніотичної рідини (Zofin)	Інг	I+II	20	США	ZEO ScientificX, Inc.
NCT05216562	COVID-19	МСК	ВВ	II+III	60	Індонезія	Dermama Bioteknologi Laboratorium
NCT04969172	COVID-19	збагачені CD24 екзосоми, CD24	Інг	II	103+52	Ізраель	Eli Sprecher, MD
NCT04902183	COVID-19	збагачені CD24 екзосоми (CovenD24)	Інг	II	90	Греція	Athens Medical Society
NCT04747574	COVID-19	збагачені CD24 екзосоми (EXO-CD24)	Інг	I	35	Ізраель	Tel-Aviv Sourasky Medical Center
NCT04798716	COVID-19	МСК	ВВ	I+II	55	США	AVEM HealthCare
NCT04493242	COVID-19 ГРДС	МСК	ВВ	II	102	США	Direct Biologics, LLC
NCT04389385	COVID-19	вірус-специфічних Т-клітин (CSTC-Exo)	Інг	I	60	Турція	TC Erciyes University
NCT04276987	COVID-19	МСК із жирової тканини (MSCs-Exo)	Інг	I	24	Китай	Ruijin Hospital
IRCT2019010104 2197N2	Covid-19 ГРДС	МСК з пуповини	ВВ	I+II	72	Іран	Tarmim Ava Baran Knowledge Based Company
ISRCTN33578935	COVID-19	МСК із плаценти (XpGlo)	ВВ	II	64	Німеччина	Division of Experimental Anesthesiology University Hospital Ulm Albert-Einstein-Allee

Примітка: ВВ – внутрішньовенно; Інг – інгаляція.

## Результати

Більшість досліджень (а саме 9) було присвячено вивченню впливу екзосом на важку та середню форми перебігу хвороби. Лише важку форму вивчали у двох клінічних дослідженнях, по одному зосереджувались на вивченні лише легкого або середнього перебігу захворювання і поєднанню легкого та середнього перебігу хвороби. Три дослідження вивчали вплив препаратів на основі екзосом на перебіг довготривалого ковіду або постковідного синдрому. Обов'язковим критерієм включення для чотирьох досліджень було також наявність гострого респіраторного синдрому в пацієнтів, а у п'яти дослідженнях розвиток у пацієнтів пневмонії, спричиною Sars-cov-2. Дослідження проводили в різних країнах світу, серед яких лідером є США, де було зареєстровано п'ять клінічних досліджень. Чотири дослідження було проведено в Китаї, три – в Ізраїлі, по одному дослідженню в таких країнах, як Туреччина, Іран, Індонезія, Греція та Німеччина.

Найбільшу кількість досліджень, по п'ять, було розпочато у 2020 та 2023 рр. Чотири дослідження – у 2021 р., по одному – у 2024 та 2022 рр. Одне дослідження було заплановано на 2025 р., проте зараз його статус тимчасово призупинено на вимогу спонсора дослідження. Завершити роботу в період до 2024 р. планували 10 досліджень, проте лише дві дослідні групи зазначили, що вже мають результати роботи у вищезгаданих реєстрах. Ще три дослідження заплановано завершити протягом наступних двох років.

Загалом до участі у клінічних дослідженнях із застосуванням екзосом заплановано долучити 938 пацієнтів. 369 із них точно отримають експериментальне лікування екзосомами, а 175 становитимуть контрольну групу; розподіл інших чітко не визначено. Найбільша кількість досліджень охоплює від 55 до 90 учасників ( $n = 8$ ) та від 20 до 35 учасників ( $n = 5$ ). Лише три дослідження охоплюють понад 100 пацієнтів.

Усі клінічні дослідження набирають дорослих пацієнтів або людей похилого віку. Мінімальним віковим критерієм включення до дослідження є 18 років. Чотири із 17 випробувань не вказують максимального віку, інші обмежені до 65 ( $n = 3$ ), 70 ( $n = 1$ ), 75 ( $n = 5$ ), 80 ( $n = 3$ ) та 85 ( $n = 2$ ) років. Жодне з наведених вище досліджень не має гендерних обмежень. В одному дослідженні, що буде проведене в Індонезії відповідно до місцевих законодавчих норм мінімальний час спостереження становитиме 14 днів. У всіх інших експериментах мінімальний час спостереження становить понад 28 днів, щоб підтвердити безпечність застосування екзосом, перевірили смертність від усіх причин на 28 добу, і триватиме два місяці ( $n = 4$ ), 3 місяці ( $n = 3$ ), пів року ( $n = 1$ ) або один рік ( $n = 1$ ). Жодне дослідження не має на маті дослідити довготривалі наслідки лікування.

Метою більшості експериментів є перевірка безпечності й ефективності препаратів, із них шість є клінічними дослідженнями фази 1, чотири – фази 2, поєднують фази 1 та 2 п'ять досліджень, а одне дослідження планується як фази 2 і 3. Набір пацієнтів продовжують чотири дослідження, така сама кількість досліджень уже завершили набір учасників, набравши 30, 20, 24 та 102 пацієнти. Щодо інших досліджень – їх статус є невідомим (ClinicalTrials.gov, n.d., Cochrane Library, n.d.).

Літературні дані свідчать, що фенотип і функція екзосом можуть змінюватися залежно від джерела їх отримання (Karlton T. Watson Research, 2022). Екзосоми, отримані з різних джерел, мають багато спільних характеристик, однак вони також можуть відрізнятися

за функціональністю. Наприклад екзосоми, отримані з МСК, виділені з жирової тканини, мають кращу ангіогенну здатність, ніж ті, що виділені з кісткового мозку. Екзосоми, отримані з МСК кісткового мозку, можуть інгібувати IFN- $\gamma$ , що секретується Т-клітинами, і можуть мати імуномодулюючий та протизапальний ефекти (Sengupta et al., 2020a; Karlton, 2022). Переважна кількість випробувань була націлена на вивчення екзосом, отриманих із МСК, а саме 13 досліджень. Хоча МСК можна виділити з багатьох тканин, джерелами їх отримання були плацента ( $n = 1$ ), пуповина ( $n = 3$ ), амніотична рідина ( $n = 3$ ), жирова тканина ( $n = 2$ ), кістковий мозок або незазначене джерело МСК ( $n = 4$ ). Крім того, у трьох дослідженнях використовували екзосоми, збагачені CD24, а в одному – вивчали екзосоми, отримані із Т-клітин.

Іншим важливим фактором, що впливає на терапевтичний ефект МСК, є шлях доставки екзосом до цільового органу в організмі людини. Літературні дані свідчать про те, що внутрішньочеревна та підшкірна ін'єкція екзосом, отриманих із МСК, можуть призвести до накопичення екзосом у підшлунковій залозі (Tang, Zhou, & Li, 2021). Тому найбільш часто використовують внутрішньовенне ведення (Karlton T. Watson Research 2022). Проте у наведених клінічних дослідженнях екзосоми вводять шляхом внутрішньовенної інфузії або інгаляції розпилені екзосоми. Екзосоми, введені внутрішньовенно, ввели одноразово або з повторним введенням через кілька днів. Під час введення методом інгаляції досліджують різні схеми введення: одноразово, двічі на добу протягом кількох днів. Доза екзосом у цих клінічних дослідженнях змінювалася залежно від шляху доставки й захворювання. Крім того, існували варіації в одиницях, за допомогою яких розподілялася доза екзосом: деякі дослідження розраховували кількість екзосом за їх вагою в мікрограмах, деякі – за кількістю частинок у певному об'ємі рідини, тоді як інші просто вказували кількість МСК, використаних для створення екзосом. Таким чином, наразі немає консенсусу щодо використаної дози екзосом, тому порівнювати дози в різних дослідженнях складно (Lotfy, AboQuella, & Wang, 2023).

Екзосоми, призначені для використання у клінічних випробуваннях, мають відповідати мінімальним критеріям характеристики позаклітинних везикул, як зазначено в рекомендаціях MISEV2018, які передбачають наявність або відсутність певних маркерів, так і фізичні характеристики (Théry et al., 2018). Проте не в усіх дослідженнях наведено достатньо інформації, щоб перевірити чи дійсно екзосоми, використані в експерименті, відповідають рекомендаціям.

**Безпека та ефективність екзосом, виділених з різних джерел МСК.** Екзосоми в природі містяться в кожній частині тіла, але джерело екзосом, призначених для регенеративної медицини, має вирішальне значення. Мезенхімальна стовбурова клітина є найбільш дослідженою в науці через роль, яку вона відіграє в регенерації й відновленні тканин, а також через місцеві протизапальні та загоювальні сигнали. Ці складні тканинні везикули складаються з подвійних фосфоліпідних шарів із трансмембранними білками й рецепторами, інтегрованими факторами росту, а також мікро-РНК та інформаційною РНК (Direct Biologics, 2019). Численні доклінічні дослідження показали позитивний терапевтичний ефект екзосом, отриманих із кісткового мозку, уведених внутрішньовенно на тваринних моделях гострого ураження легенів, ГРДС, астми та інших запальних захворювань. Аналізи виявили зменшення альвеолярного запалення, посилене очищення від набряку, віднов-

лення негерметичних епітеліальних мембран та інші наслідки цитокинового шторму (Sengupta et al., 2020a).

Екзосоми EхоFlo, виробником яких є компанія Direct Biologics, це ізольовані позаклітинні везикули трансплантата, які беруть участь у міжклітинній комунікації. Екзосоми EхоFlo мають розмір від 30 до 150 нм, діють локально, посилюючи природні регенераційні процеси організму, допомагаючи зменшити розпад позаклітинного матриксу та хронічне запалення, одночасно сприяючи ангіогенезу й відновленню тканин (Direct Biologics, 2019). Протягом квітня 2020 р. з метою оцінки безпеки внутрішньовенного введення екзосом, отриманих з кісткового мозку людини, 24 пацієнти з ГРВІ, асоційовані із SARS-CoV-2, у яких спостерігалось клінічне погіршення, отримали одноразову внутрішньовенну дозу 15 мл EхоFlo (Sengupta et al., 2020a). Метою роботи було оцінити безпеку після одноразової внутрішньовенної дози EхоFlo, включаючи інфузійні реакції та будь-які побічні ефекти, а також ефективність, урахувавши загальний стан, оксигенацію, потреби в підтримці кисню, ступінь запалення та імунокомпетентність, про що свідчать рівні С-реактивного білка (СРБ), D-димеру, феритину та кількості нейтрофілів і Т-лімфоцитів. Пацієнтів розділили на три групи: А – амбулаторні пацієнти із COVID-19 із гарячкою та задишкою ( $n = 2$ ); Б – пацієнти із COVID-19, які потребують неінвазивної кисневої підтримки, ( $n = 21$ ); В – інтубовані пацієнти з COVID-19 з гіпоксичною дихальною недостатністю на ШВЛ ( $n = 4$ ). Під час дослідження 15 мл EхоFlo додавали до 100 мл фізіологічного розчину та вводили внутрішньовенно протягом 60 хв (Sengupta et al., 2020a).

Жодних побічних ефектів у найближчий (< 6 год), проміжний (< 24 год) або відтермінований (< 72 год) період, що пов'язаний з терапевтичним втручанням, не зафіксували. Очікувалося, що пацієнтам групи Б буде потрібна штучна вентиляція легень протягом 12–24 год. Проте лише 25 % (4/20) у когорті Б перейшли до ШВЛ, критичної події, пов'язаної зі значно вищою захворюваністю та смертністю. Попередні висновки дослідників свідчать про те, що EхоFlo може бути профілактичним заходом проти прогресування до інвазивної кисневої підтримки та механічної вентиляції, хоча подальші дослідження з рандомізованими контрольованими експериментами потрібні, щоб підтвердити ефективність. Загалом 75 % когорті Б (16/20) одужали, що демонструє зворотне прогресування захворювання та припускає, що оптимальний час для введення EхоFlo – це рання фаза цитокинового шторму. Загалом лікування EхоFlo було пов'язане з 83 % виживаністю та значним покращенням оксигенації, зниженням потреби в підтримці кисню протягом 48–72 год. Покращення співвідношення  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$  мм рт. ст. на третю добу після лікування було сильним прогностичним чинником виписки з лікарні та одужання (Sengupta et al., 2020a).

Серед субоптимальних зафіксованих реакцій на введення екзосом усі клінічні параметри, включаючи оксигенацію та маркери запалення, показали початкову сприятливу відповідь на EхоFlo. Ці ефекти досягли піку на 3–4 добу, що свідчить про те, що повторна доза на третю добу після лікування EхоFlo може бути необхідною. Це узгоджується з доклінічними спостереженнями про те, що циркулюючі протеази можуть інактивувати екзосомальні продукти, надаючи залежний від часу ефект. Значне покращення нейтрофілії та лімфопенії, включаючи збільшення CD3+, CD4+ та CD8+Т-лімфоцитів на додаток до зменшення кількості реагентів гострої фази після введення EхоFlo, підтверджує те, що одним із основних

терапевтичних механізмів дії може бути модуляція імунної дисфункції (Sengupta et al., 2020a).

Згодом було проведене проспективне багатоцентрове рандомізоване подвійно анонімне плацебо-контрольоване дослідження фази II тих самих екзосом. Пацієнти з тяжким або критичним COVID-19 ( $n = 102$ ) були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 центрами клінічних випробувань у групи EхоFlo 15 мл (15 мл EхоFlo, змішаного з 85 мл фізіологічного розчину), EхоFlo 10 мл (10 мл EхоFlo, змішаного з 90 мл нормального фізіологічного розчину) або групи плацебо (100 мл фізіологічного розчину) і отримували відповідне лікування в день 1 (Lightner et al., 2023). На четверту добу пацієнти отримували повторну дозу препарату. Дозування EхоFlo було розраховано на основі попереднього пілотного дослідження фази I за участю 24 пацієнтів дослідження START, а для попередньої оцінки безпеки введення екзосом були розглянуті результати 68 учасників, які отримали будь-яку дозу EхоFlo. Жодні побічні ефекти не спричинили призупинення в наборі пацієнтів або припиненні клінічного випробування. Протягом перших 72 год у жодній когорті не спостерігалось інфузійних реакцій або побічних ефектів. Дослідники не пов'язували жодних побічних ефектів із введенням EхоFlo і не було очевидної різниці між трьома групами дослідження у відсотковому співвідношенні суб'єктів з побічними ефектами або розподілі типів побічних ефектів (Lightner et al., 2023).

Результати дослідження, опубліковані 2023 р., свідчать, що 60-денна смертність від усіх причин у популяції становила 29,4 % для EхоFlo-15 і 47,1 % – для плацебо, однак різниця не була статистично значущою. Інші позитивні результати застосування EхоFlo-15 включали більш короткий період до виписки з лікарні, збільшення кількості днів без ШВЛ та рівнів біомаркерів. Для пацієнтів віком від 18 до 65 років, які відповідали модифікованим Берлінським критеріям середнього та важкого ГРДС, 60-денна смертність становила 72,7 % у групі плацебо та 30,8 % – у групі EхоFlo-15, що дало абсолютне зниження ризику на 41,9 %. У підгрупі пацієнтів віком від 18 до 65 років із помірним або важким ГРВ кількість днів без ШВЛ показали тенденцію дози-відповіді з EхоFlo-15 > EхоFlo-10 > плацебо. Незважаючи на те, що ці показники не досягли статистичної значущості, ці результати можуть бути основою для подальших досліджень фази III (Lightner et al., 2023).

Однак публікація цих результатів викликала критичну реакцію Sai Kiang Lim та співавторів. Вони зазначили, що бракує ключових деталей, які б дозволили адекватно оцінити медичну цінність і наукове обґрунтування цього дослідження. Зокрема, мало інформації було надано про досліджуваний новий препарат EхоFlo, включаючи характеристику екзосом, біологічні властивості та запропоновані біологічні або терапевтичні дії, тому незрозуміло, що насправді призначали пацієнтам. Отже інформації, поданої у статті, недостатньо для критичного аналізу та осмислення результатів, а також для можливого повторення дослідження (Lim et al., 2020). На захист свого дослідження Sengupta V. та співавтори у листі-відповіді надали роз'яснення виробнику екзосом EхоFlo щодо певних характеристик препарату (Sengupta et al., 2020b). Поява такої дискусії є свідченням суперечностей, які існують між промисловими виробниками біологічних агентів, які прагнуть захистити свої розробки комерційною таємницею та науковою академічною спільнотою, яка потребує

відкритої детальної інформації про продукти, щоб мати змогу адекватно та об'єктивно оцінити результати застосування нових препаратів.

Станом на кінець 2024 р. Direct Biologics набирає пацієнтів для випробування фази III (NCT05354141). Для цього дослідження компанія шукає 320 суб'єктів із ГРДС будь-якої етіології. Під час випробування досліджуватимуть три внутрішньовенні дози EхоFlo 15 мл порівняно із плацебо, при цьому всі пацієнти отримуватимуть стандартне лікування. Вимірюватимуть 60-денний рівень смертності від усіх причин, а вторинні показники результатів включатимуть VFD, безкисневі дні та дні без реанімації. Крім того, випробування досліджуватиме ефективність EхоFlo при підтипах ГРДС, щоб краще зрозуміти процес захворювання (Urté Fultinaviçiütè, 2023).

#### **Екзосом, отримані з перинатальних тканин.**

Ще однією компанією, яка досліджує ефективність застосування екзосом, є Organicell Regenerative Medicine. Наразі проводиться багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження (NCT04384445) I/II фази для тестування екзосомального препарату Zofin у пацієнтів з COVID-19 із помірним або важким гострим респіраторним дистрес-синдромом (Mitrani et al., 2021b). Zofin – це позаклітинні везикули й екзосом, отримані з перинатальних тканин, а саме амніотичної рідини людини. Також проводиться подвійне сліпе, плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження I/II фази (NCT05228899), метою якого є вивчення безпеки та потенційної ефективності Zofin у лікуванні довготривалого COVID-19 (Organicell, 2021). У пацієнтів, хворих на довготривалий COVID-19, діагностують тривалу задишку, кашель, утому та погіршення психічного стану протягом місяців після одужання, що заважає їм повернутися до роботи та повсякденного життя (Lim et al., 2020).

Результатів цих досліджень поки не опубліковано, проте в одному з перших Organicell Regenerative Medicine брали участь три пацієнти з COVID-19 із важким ГРДС і мультиорганими ускладненнями. Ведення препарату Zofin (також відомий, як Organicell Flow) було безпечним і не викликало побічних реакцій, спричинених застосуванням препарату. Незважаючи на експериментальні обмеження, аналіз сукупних даних у всіх трьох пацієнтів показав зниження оцінки за шкалою SOFA, покращення клінічного стану у відділенні інтенсивної терапії та покращення дихання. На сьогодні результати лабораторних досліджень пацієнта показали покращення зі зниженням маркерів запалення. Проте запальні біомаркери СРБ та ІЛ-6 знизилися у всіх пацієнтів, як і в інших зареєстрованих випадках із застосуванням клітинної терапії, що дозволило припустити наявність протизапального ефекту терапії (Mori et al., 2023).

Є дані про завершене дослідження клінічного випадку застосування позаклітинних везикул і розчинних факторів, отриманих із амніотичної рідини людини як безпечних терапевтичних засобів для одужання від ускладнень, викликаних інфекцією COVID-19. Внутрішньовенне та багаторазове введення Zofin було визнано безпечним і добре переносилося (про будь-які серйозні побічні ефекти не повідомлялося). Було продемонстровано покращення дихання за допомогою рентгенівських знімків грудної клітини та вимірювання насичення киснем. Пацієнт, описаний у цьому звіті, інфікувався COVID-19 за 2 місяці до лікування та страждав від респіраторного дистрес-синдрому. На початковому етапі двостороння пневмонія із задишкою була основним

фактором, який призвів до діагнозу "довготривалий ковід". Пацієнт почав відчувати покращення щодо ускладнень, пов'язаних із задишкою, на початку протоколу лікування та продовжував відчувати покращення протягом усього періоду. Наприкінці періоду дослідження пацієнт повернувся до нормального стану без порушень або респіраторного дистресу. Ґрунтуючись на доклінічних даних лікування екзосомами в легенях, було висунуто гіпотезу про те, що респіраторні ефекти позаклітинних везикул є корисними для пом'якшення симптомів, пов'язаних із респіраторним дистрес-синдромом, і сприяють індукції ендогенного відновлення тканин шляхом відновлення альвеолярної тканини та запальних процесів (Mitrani et al., 2021a).

З метою дослідження екзосом, отриманих із МСК, джерелом яких є клітини пуповини, розпочато дослідження фази I та II IRCT20190101042197N2. 36 пацієнтам планують внутрішньовенно вводити  $100 \times 10^6$  екзосом на кг маси тіла. Інша група дослідників Університетської лікарні м. Ульм планують перевірити безпечність та ефективність застосування екзосоми, отриманої із плаценти (ISRCTN33578935). Пацієнтам з важкою пневмонією планують вводити внутрішньовенно екзосоми ХоGlo в кількості 0,2 мг/кг, розведених у 15 мл сольового розчину. Однак результати цих досліджень поки не представлено.

Компанія Vitt Labs зі США у клінічному дослідженні фази I (NCT05387278) пропонує застосовувати екзосоми EV-Pure, отримані із клітин плаценти паралельно з МСК WJ-Pure, отриманими з пуповини для лікування ГРДС, викликаного коронавірусною хворобою. Проте в липні 2022 р. компанія Vitt Labs LLC отримала лист-попередження від FDA про невідповідності виробництва продукції ліцензійним умовам і регуляторним документам. Були наявні порушення умов і технології виробництва, а саме забезпечення й валідації стерильності виробництва, якості та вмісту продукту. Набір пацієнтів було заплановано розпочати у 2025 р., проте поки що дослідження призупинено на вимогу спонсора (Karlton T. Watson Research, 2022).

**Перевірка безпеки та ефективності розпиленіх екзосом.** Meng-Meng Shi та співавтори припустили, що нецільовий метод доставки екзосом в організм людини може бути причиною невисокої ефективності застосування екзосом. Новітнім і більш цікавим методом цільової доставки екзосом може бути їхнє розпилення замість уведення внутрішньовенно. Цей метод є більш ефективним з точки зору біодоступності препарату та його доставки до легень. Було проведено пілотне доклінічне дослідження, метою якого було дослідити розподіл та оптимальну дозу розпиленіх екстрацелюлярних везикул, отриманих із МСК жирової тканини людини (haMSC-EV) на моделі мишей. Результати біорозподілу показали, що максимальна концентрація розпиленіх екзосом спостерігалась через 24 год у легенях і шлунку й поступово зменшувалась до 28 доби. Розпилені haMSC-EV підвищили рівень виживаності до 80 % через 96 год у мишей зі модельованою пневмонією шляхом зменшення запалення легенів. Спостерігався дозозалежний ефект: у діапазоні доз від  $2 \times 10^5$  до  $2 \times 10^6$  частинок більша доза сприяла кращому виживанню. Однак у групах із більш високими дозами (понад  $2 \times 10^6$  частинок) доза негативно корелювала зі швидкістю виживання. Отже, для ефективного лікування потрібно відповідне дозування препарату (Shi et al., 2021).

Під час клінічного дослідження MEXVT серед здорових добровольців однієї групи було передано

безпечність і переносимість розпиленних haMSC-EV (дослідження MEXVT, NCT04313647). Клінічне випробування MEXVT – це відкрите пілотне дослідження зі збільшенням дози, під час якого п'ять груп здорових добровольців отримували зростаючі дози haMSC-EVs у вигляді одноразового розпилення під час інгаляції. У кожній когорті було три або шість піддослідних, які отримували  $2,0 \times 10^8$  частинок (перша когорта),  $4,0 \times 10^8$  частинок (друга когорта),  $8,0 \times 10^8$  частинок (третья когорта),  $12,0 \times 10^8$  частинок (четверта когорта) або  $16,0 \times 10^8$  частинок (п'ята когорта). Загальний об'єм препарату доводили до 6 мл, розведених фізіологічним розчином і вводили протягом 30 хв. Усі 24 добровольці добре перенесли розпилення haMSC-EVs. Жодних значних змін життєво важливих показників (температура, частота серцевих скорочень, частота дихання й насичення киснем) та інших лабораторних параметрів не було зареєстровано серед добровольців у всіх групах під час небулізації або протягом семидобового періоду спостереження. Жодних серйозних побічних явищ не спостерігалось від початку розпилення до сьомої доби після розпилення. Повідомлень про алергічну реакцію не було (Shi et al., 2021).

Враховуючи попередні результати, було розпочато клінічне дослідження NCT04276987 (фаза IIa). Пацієнти отримували щоденну дозу haMSCs-Exos ( $2,0 \times 10^8$  екзосом) протягом п'яти діб поспіль. Усі пацієнти з COVID-19 добре перенесли розпилені екзосомы haMSC-Exos, без жодних ознак побічних ефектів або клінічної нестабільності під час процедури або протягом періоду безпосередньо після. У всіх пацієнтів спостерігалось незначне підвищення кількості лімфоцитів у сироватці крові (медіана  $1,61 \times 10^9$ /л проти  $1,78 \times 10^9$ /л). Для всіх пацієнтів був характерний різний ступінь зникнення легневих уражень після вдихання аерозолу haMSC-Exos. Результати дослідження свідчать, що послідовна інгаляція екзосом haMSC-Exos протягом п'яти діб загальною кількістю  $2,0 \times 10^9$  нановезикул добре переносилася пацієнтами з COVID-19. Подальші випробування мають підтвердити довгострокову безпеку чи ефективність у більшій популяції (Lotfy et al., 2023, Zhu et al., 2022).

У клінічному вивченні NCT04602104 дослідники прагнуть оцінити ефективність аерозольного вдихання алогенного MSC-Exos для лікування ГРДС. У цьому дослідженні братимуть участь 169 учасників віком від 18 до 70 років. Дослідження фази I включає три групи: низьку дозу –  $2,0 \times 10^8$  частинок на добу протягом семи діб, середню дозу –  $8,0 \times 10^8$  частинок на добу протягом семи діб, високу дозу –  $16,0 \times 10^8$  частинок на добу протягом семи діб. Під час фази II заплановане порівняння з контрольною групою двох інших груп. Перша група отримуватиме повну максимально допустиму дозу протягом семи діб, визначену під час попередньої фази дослідження, а друга група – чверть максимально допустимої дози. Результати дослідження поки що не опубліковано (ClinicalTrials.gov, n.d., Cochrane Library, n.d.).

Лікуванню довготривалого ковіду за допомогою екзосом, крім дослідження NCT06492798, де екзосомы пропонують вводити внутрішньовенно, присвячено ще два дослідження – NCT05808400, NCT05228899. Вони пропонують вводити екзосомы методом інгаляції. Вдихати рекомендують екзосомы, отримані з різних джерел одержання МСК. В одному дослідженні – це МСК з пуповини дозою  $1 \times 10^9$  частинок, розведених в 5 мл, а в іншому – екзосомы МСК, отримані з жирової тканини. Проте в обох дослідженнях терміни введення екзосом є однаковими: двічі на добу протягом п'яти діб.

Дослідники із Шанхайського університету пропонують паралельно з інгаляцією екзосом проводити одноразове внутрішньовенне введення МСК, отриманих з пуповини. Метою двох досліджень є перевірка безпеки застосування екзосом та їхній вплив на хронічний кашель, який спостерігається під час довготривалого ковіду. Результатів досліджень не представлено.

Ще одне дослідження застосування екзосом, отриманих з пуповини методом інгаляції розпиленних екзосом кількістю  $1 \times 10^9$  частинок об'ємом 5 мл сольового розчину двічі на добу протягом п'яти діб, присвячено фазі I (NCT05787288). Дослідження планують завершити 2026 р. (ClinicalTrials.gov, n.d. (Cochrane Library, n.d.).

**Екзосомы як носії ліків, збагачених CD24.** Shapira та співавтори розробляють терапію ускладнень ковід на основі CD24. Вони поєднали переваги CD24 та екзосомы, запропонувавши збагачені CD24 екзосомы (EXO-CD24) як цільову терапію проти імунної активації, що розвинулась унаслідок дії Sars-cov-2. EXO-CD24 – це нова нанотехнологія, спрямована на боротьбу з ускладненням COVID-19, а саме цитокиновим штормом у легенях. Препарат EXO-CD24 поєднує дві новітні технології, де CD24 є ліками, а екзосомы виконують роль носія ліків (Sengupta et al., 2020b, Shapira et al., 2011). Вони можуть підвищити стабільність і покращити біодоступність терапевтичних молекул, про що свідчать численні поточні клінічні випробування. Завдяки CD24 клітини імунної системи розрізняють власні пошкоджені клітини або власні клітини, що вмирають від чужорідних патогенів, таких як бактерії та віруси (Kanvinde et al., 2023). CD24 зв'язує DAMP і пригнічує активацію шляху NFκB (основного шляху виробництва цитокинів і хемокинів) у двох критичних точках (TLR і Siglec-10). Він не зв'язує PAMP; отже, це не перешкоджає виведенню патогенів. На відміну від протизапальної терапії, яка є цитокин-специфічною (анти-IL-6), або стероїдів, які вимикають усю імунну систему, активність CD24 впливає на масиви цитокинів, повертаючи їх до нормальної активності. Екзосомы служать системою доставки ліків. Отримані екзосомы EXO-CD24 мають розмір частинок приблизно 100–200 нм. Крім того, EXO-CD24 мав сферичну морфологію з чітко видимими ліпідними подвійними шарами та везикулярними внутрішніми структурами (Lotfy et al., 2023). При вдиханні EXO-CD24 посилює свою ефективність, потрапляючи безпосередньо в легені. EXO-CD24 можна виробляти ефективно, швидко, з низькою ціною, а передача технологій проста (Shapira et al., 2022).

Автори показали, що раніше під час кокультування моноцитів людини U937 з екзосомы EXO-CD24 спостерігалось інгібування запальної секреції цитокинів/хемокинів. Для оцінки токсичності й ефективності проводили доклінічні дослідження *in vivo* на мишах. Для оцінки безпеки дозу  $5 \times 10^8$  або  $1 \times 10^9$  EXO-CD24 вводили шляхом інгаляції один раз на добу протягом 5 діб. Як контроль використовували фізрозчин. Отримані результати свідчили, що навіть для найвищої дози не спостерігалось побічних ефектів або відмінностей між контрольною та дослідною групами в поведінці, споживанні їжі та води, масі тіла, вазі органів наприкінці дослідження, або за результатами гематології, біохімічному аналізі крові й аналізами сечі. Крім того, гістологічне дослідження органів не виявило токсичності екзосом. В іншому дослідженні з метою оцінювання здатності EXO-CD24 зменшувати рівень запальних цитокинів і запалення легенів, використовували мишачу модель гострого респіраторного дистрес-синдрому. Мишам, ураженим ГРДС, вводили  $5 \times 10^8$  або  $1 \times 10^9$  EXO-CD24

один раз на добу протягом трьох днів. Автори повідомили, що тварини, які отримували нижчу дозу, мали помірно або важке ураження легенів, тоді як тварини, які отримували високу дозу, показали помітне зменшення ураження легенів. Крім того, спостерігалось значне дозозалежне зниження цитокінів. Отримані результати доклінічних досліджень свідчать про те, що ЕХО-CD24 є безпечним і ефективним засобом лікування запалення легенів, спричиненого COVID-19 (Kanvinde et al., 2023, Shapira et al., 2022).

У клінічному дослідженні (NCT04747574) фази Ib/IIa за участю 35 пацієнтів із ГРДС, пов'язаним з COVID-19, введення ЕХО-CD24 продемонструвало багатообіцяючу ефективність і малосприятливий профіль безпеки без побічних ефектів (Grigoropoulos et al., 2024, Sengupta et al., 2020a). 35 пацієнтів були включені в чотири групи й отримували препарат з екзосомами та дозою, що зростає ( $1 \times 10^8$ ,  $5 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^{10}$  ЕХО-CD24/доза) (Kanvinde et al., 2023). Кожну дозу вводили за допомогою стандартного небулайзера зі стисненим повітрям зі швидкістю 5 л/хв протягом 4–5 хв протягом п'яти днів поспіль (Mitrani et al., 2021a). На сьому добу у 83,7 % учасників спостерігалось покращення респіраторних ознак, а 64 % мали кращу сатурацію киснем ( $p < 0,05$ ). Було зафіксовано значне зниження рівнів усіх маркерів запалення, особливо С-реактивного білка, лактатдегідрогенази, феритину, фібриногену та ряду цитокінів. І навпаки, рівні проти-запального цитокіну інтерлейкіну-10 були підвищені ( $p < 0,05$ ). Із усіх задокументованих побічних явищ жодне не вважалось пов'язаним з лікуванням. Взаємодій між ліками не спостерігалось (Mitrani et al., 2021a). Загалом, результати цього дослідження показали, що ЕХО-CD24 мали високу переносимість і потенційну ефективність, що виправдовувало подальші клінічні дослідження (Kanvinde et al., 2023).

Проте типово дослідження фази I, окрім даних про безпеку препарату, має включати фармакокінетичні дані й вимірювання рівнів препарату та розподілу препарату в органах-мішенях. Однак відслідкувати інгаляційний препарат в організмі людини неможливо. Крім того, оскільки ЕХО-CD24 складається з екзосом людини і CD24, їх неможливо відрізнити від ендогенних, його рівень неможливо виміряти системно. Тому фармакокінетика CD24 була оцінена на мишах. Після вдихання одноразової дози екзосом їх можна було виявити в типовій картині в BALB і навіть у кровотоці без накопичення в інших органах. Ефективність ЕХО-mCD24 впливає з експериментів, проведених на кількох великомасштабних моделях тварин: у мишачих моделях ГРДС, індукованих ЛПС та моделі сепсису. Вдихання ЕХО-mCD24 залежно від дози зменшувало ураження легенів, знижувало локальне й системне вивільнення цитокінів/хемокінів. Було виявлено, що через 72 год введення високих доз ЕХО-mCD24 ( $1 \times 10^9$  екзосом/миш) було більш ефективним стосовно зменшення запалення легенів, ніж менші дози ( $1 \times 10^8$  екзосом/миш) (Shapira et al., 2022).

**Екзосоми, отримані з інших джерел.** Позаклітинні екзосоми, отримані з інших клітин, також тестуються під час клінічних досліджень лікування COVID-19. Автори клінічного випробування NCT04389385 зосереджені на потенційній ефективності екзосом CSTC-Ехо, отриманих із вірус-специфічних Т-клітин з метою пригнічення інфекційності нових штамів вірусу та вивільнення достатніх рівнів вірус-специфічних антитіл. Використання специфічних для COVID-19 Т-клітин CSTC-Ехо є ще одним перспективним підходом до застосування

екзосом з метою зменшення ризику смерті від COVID-19. CSTC-Ехо використовується для лікування ранніх стадій легеневого захворювання задля контролю прогресування хвороби, а також планується використовувати у клініці для лікування важких випадків. Автори припускають, що модифікація CSTC-Ехо, отримана з вірус-специфічних Т-клітин, для націлювання на мРНК ACE2 може зіграти певну роль у зниженні експресії ACE2. Ці екзосоми пригнічують експресію ACE2, що запобігає проникненню вірусу. CSTC-Ехо, отримані з SARS-CoV-2-специфічних Т-клітин, можуть реактивувати Т-клітини, відновити функцію виснажених Т-клітин і стимулювати відповіді В-клітин через РНК та білки, які можуть індукувати вивільнення цитокінів й активувати відповідь імунної системи (Alahdal, & Elkord, 2022).

CSTC-Ехо – це продукт, заснований на екзосомах, отриманих із вірусспецифічних Т-лімфоцитів, які активуються та розмножуються *in vitro* шляхом впливу на них фрагментів вірусних пептидів у наявності активуючих і коstimулюючих сигналів. Ці секретовані Т-клітинами екзосоми несуть імунні медіатори, і, крім того, вони можуть служити готовими терапевтичними засобами на відміну від вірусспецифічної імунотерапії на основі Т-клітин, яка обмежена HLA. У відкритому комбінованому інтервенційному (випробування фази I/II) клінічному дослідженні (NCT04389385) в університеті TC Ergisyes, Туреччина, CSTC-Ехо призначали пацієнтам на ранніх стадіях захворювання легенів, пов'язаного з SARS-CoV-2. Цей препарат доставляється за допомогою дозованого інгалятора, щоб оцінити його потенціал у зупиненні прогресування захворювання (Jamalkhah et al., 2021). Результати дослідження не представлені.

#### Дискусія і висновки

**Перспективи застосування екзосом.** Екзосоми, отримані з МСК, мають подібні терапевтичні властивості до МСК, водночас з більшою доступністю процесів виготовлення, зберігання та доставки безпосередньо до пацієнтів. В останні роки екзосоми привернули велику увагу через їх потенційну роль як біомаркера в патогенезі та як терапевтичний засіб для різних захворювань. Екзосоми є новими плеотропними біологічними агентами, які продемонстрували безпеку та ефективність для застосування під час важких уражень легенів, спричинених SARS-CoV-2 у наведених вище клінічних дослідженнях. Екзосоми є складною сумішшю паракринних чинників, мікро-РНК і сигнальних білків, здатних пригнічувати цитокіновий шторм і протівірусний захист хазяїна, обидва з яких є ключовими ознаками COVID-19. Екзосоми можуть пом'якшити ускладнення, що виникають унаслідок цитокінового шторму. Результати проаналізованих клінічних досліджень свідчать, що оптимальний час для введення екзосом – у період ранньої фази цитокінового шторму з можливим повторним введенням дози екзосом на третю добу після лікування. Обидва шляхи доставки екзосом до цільового органу в організмі людини, а саме шляхом внутрішньовенної інфузії або інгаляції розпилені екзосоми продемонстрували свою безпечність і відсутність побічних ефектів. Доставка екзосом методом інгаляції може бути більш ефективною, адже потенційно покращить біодоступність препарату та пришвидшить час доставки екзосом до легень. Введення розпилені екзосом дозволяє уникнути накопичення препарату в печінці та селезінці, що зазвичай спостерігається під час внутрішньовенного введення везикул (Mitrani et al., 2021a). Невеликий розмір екзосом дозволяє більш прицільно

доставляти їх до цільових органів з мінімальним впливом на здорові тканини й органи. У результаті можна уникнути накопичення надлишку препарату, а необхідну дозу зменшити (Kanvinde et al., 2023).

Результати клінічних досліджень із застосуванням екзосом із запланованою участю понад 938 пацієнтів показали відсутність побічних ефектів, пов'язаних із введенням екзосом, а також зменшення показників 28-денної та 60-денної смертності в осіб із критичним перебігом коронавірусної хвороби. Спостерігались зменшення інтенсивності запальної реакції організму з наступним покращенням функціонування органів, включаючи загальний стан, оксигенацією, потреби в підтримці кисню, кількість днів без ШВЛ, зменшення ураження легенів тощо. Було зафіксовано значне зниження рівнів усіх маркерів запалення, особливо С-реактивного білка, феритину, фібриногену, D-димеру та ряду цитокінів. Зниження рівнів прозапальних біомаркерів СРБ та ІЛ-6 у всіх пацієнтів дозволило припустити наявність протизапального ефекту терапії із застосуванням екзосом. Було висунуто гіпотезу про те, що зафіксовані позитивні ефекти застосування екзосом є корисними для пом'якшення симптомів, пов'язаних із респіраторним дистрес-синдромом і для сприяння індукції ендогенного відновлення тканин шляхом відновлення альвеолярної тканини та запальних процесів.

Групи науковців досліджують різні джерела отримання екзосом: із МСК (плацента, пуповина, амніотична рідина, жирові тканини, кістковий мозок); екзосоми, збагачені CD24 та екзосоми, отримані з Т-клітин. Проте кількість таких досліджень за кожним окремим джерелом отримання екзосом є незначною (від одного до чотирьох). На сьогодні немає достатньо даних, щоб порівняти їх між собою і визначити, яке джерело є найперспективнішим для застосування. Тому необхідно продовжувати дослідження різних джерел отримання екзосом і розробити більш стандартні вимоги до опису та вибору параметрів застосування екзосом.

Незважаючи на багатообіцяючі результати, відсутність стандартизованих методів виділення, характеристики та широкомасштабні технології, виробництво екзосом залишається головним обмежуючим фактором їх клінічного застосування. Екзосоми, отримані з різних джерел, мають неоднорідний склад і є комплексними продуктами, які можуть мати суттєві відмінності (Kanvinde et al., 2023; Lotfy et al., 2023; Sengupta et al., 2020a). Тому є потреба в розробці стандартизованих протоколів отримання екзосом, шляхів їхнього введення в організм людини, дозування. Необхідним є розуміння біорозподілу екзосом після введення, типу й частоти побічних ефектів, а також наявності віддалених ефектів (Lotfy et al., 2023). Ще одним недоліком виробництва екзосом є необхідність зберігати їх за температури – 80 °C (Kanvinde et al., 2023) та їхнє довготривале збереження для продовження терміну придатності. Крім того, швидке виведення екзосом з організму (Lotfy et al., 2023) може обмежити їх довгострокові терапевтичні ефекти.

Екзосоми як складна суміш сигнальних нановезикул є новим, багатоцільовим біологічним агентом наступного покоління, який може стати ключем до зниження регуляції цитокінового шторму й покращення проти-вірусного захисту організму, характерного для COVID-19. Вони надають МСК цілющі властивості. Це факт, який разом із їхньою безпечністю, стабільністю і можливістю масштабування процесу виробництва робить екзосоми перспективним, практичним, однак поки маловивченим варіантом лікування COVID-19.

**Внесок авторів:** Галина Будах – концептуалізація; методологія; аналіз джерел, підготування огляду літератури; написання (оригінальна чернетка), Надія Білько – написання (перегляд і редагування).

**Список використаних джерел**

Alahdal, M., & Elkord, E. (2022). Promising use of immune cell-derived exosomes in the treatment of SARS-CoV-2 infections. *Clinical and Translational Medicine*, 12(8), Article e1026. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1026>  
 ClinicalTrials.gov. (n. d.). National Center for Biotechnology Information. *Home page*. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Covid19&term=Exosomes>  
 Cochrane Library. (n. d.). *Home page*. <https://www.cochranelibrary.com/search>  
 Direct Biologics. (2019, July 8). Direct Biologics, LLC announces the launch of ExoFlo exosomes. *PRNewswire*. <https://www.prnewswire.com/news-releases/direct-biologics-llc-announces-the-launch-of-exoflo-exosomes-300881151.html>  
 Galipeau, J., & Sensébé, L. (2018). Mesenchymal stromal cells: Clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*, 22(6), 824–833. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.004>  
 García, L. F. (2020). Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>  
 Grigoropoulos, I., Tsioulos, G., Kastrissianakis, A., Shapira, S., Green, O., Rapti, V., Tsakona, M., Konstantinos, T., Savva, A., Kavatha, D., Boumpas, D., Syrigos, K., Xynogalas, I., Leontis, K., Ntousopoulos, V., Sakka, V., Sardelis, Z., Fotiadis, A., Vlassi, L., ... & Tsiodras, S. (2024). The safety and potential efficacy of exosomes overexpressing CD24 (EXO-CD24) in mild-moderate COVID-19 related ARDS. *Respiratory Research*, 25(1), Article 27. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02759-5>  
 Gupta, A., Kashte, S., Gupta, M., Rodriguez, H. C., Gautam, S. S., & Kadam, S. (2020). Mesenchymal stem cells and exosome therapy for COVID-19: Current status and future perspective. *Human Cell*, 33(4), 907–918. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00407-w>  
 Hade, M. D., Suire, C. N., & Suo, Z. (2021). Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Applications in regenerative medicine. *Cells*, 10(8), Article 1959. <https://doi.org/10.3390/cells10081959>  
 Heldring, N., Mäger, I., Wood, M. J., Blanc, K. L., & Andaloussi, S. E. (2015). Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Human Gene Therapy*, 26(8), 506–517. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.072>  
 Hessvik, N. P., & Llorente, A. (2018). Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(2), 193–208. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2595-9>  
 Hou, X., Danzeng, L., Wu, Y., Ma, Q., Yu, Z., Li, M., & Li, L. (2024). Mesenchymal stem cells and their derived exosomes for the treatment of COVID-19. *World Journal of Stem Cells*, 16(4), 353–374. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v16.i4.353>  
 Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>  
 Jamalkhah, M., Asaadi, Y., Azangou-Khyavy, M., Khanali, J., Soleimani, M., Kiani, J., & Arefian, E. (2021). MSC-derived exosomes carrying a cocktail of exogenous interfering RNAs: An unprecedented therapy in era of COVID-19 outbreak. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), Article 164. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02840-3>  
 Jung, J.-W., Kwon, M., Choi, J.-C., Shin, J.-W., Park, I.-W., Choi, B.-W., & Kim, J.-Y. (2013). Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy. *Yonsei Medical Journal*, 54(5), 1293–1296. <https://doi.org/10.3349/yjmj.2013.54.5.1293>  
 Kanvinde, S., Deodhar, S., Kulkarni, T. A., & Jogdeo, C. M. (2023). Nanotherapeutic approaches to treat COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *BioTech*, 12(2), Article 34. <https://doi.org/10.3390/biotech12020034>  
 Karlton T. Watson Research. (2022, July 28). *Vitti Labs, LLC – 627699 – 0728/2022*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/vitti-labs-llc-627699-07282022>  
 Lightner, A. L., Sengupta, V., Qian, S., Ransom, J. T., Suzuki, S., Park, D. J., Melson, T. I., Williams, B. P., Walsh, J. J., & Awili, M. (2023). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle infusion for the treatment of respiratory failure from COVID-19. *Chest*, 164(6), 1444–1453. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.06.024>  
 Lim, S. K., Giebel, B., Weiss, D. J., Witwer, K. W., & Rohde, E. (2020). Re: "Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19" by Sengupta et al. *Stem Cells and Development*, 29(14), 877–878. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0089>  
 Lotfy, A., AboQuella, N. M., & Wang, H. (2023). Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. *Stem Cell Research & Therapy*, 14(1), Article 66. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>  
 Mitrani, M. I., Bellio, M. A., Meglin, A., Khan, A., Xu, X., Haskell, G., Arango, A., & Shapiro, G. C. (2021). Treatment of a COVID-19 long hauler with an amniotic fluid-derived extracellular vesicle biologic. *Respiratory Medicine Case Reports*, 34, Article 101502. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101502>  
 Mitrani, M. I., Bellio, M. A., Sagel, A., Saylor, M., Kapp, W., VanOsdol, K., Haskell, G., Stewart, D., Abdullah, Z., Santos, I., Milberg, J., Arango, A.,

- Mitrani, A., & Shapiro, G. C. (2021). Case report: Administration of amniotic fluid-derived nanoparticles in three severely ill COVID-19 patients. *Frontiers in Medicine*, 8, Article 583842. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.583842>
- Mori, T., Giovannelli, L., Bilia, A. R., & Margheri, F. (2023). Exosomes: Potential next-generation nanocarriers for the therapy of inflammatory diseases. *Pharmaceutics*, 15(9), Article 2276. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092276>
- Nasiri, Z., Soleimanjahi, H., Baheiraei, N., Hashemi, S. M., & Pourkarim, M. R. (2024). The impact understanding of exosome therapy in COVID-19 and preparations for the future approaches in dealing with infectious diseases and inflammation. *Scientific Reports*, 14(1), Article 56334. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56334-5>
- Organicell. (2021, July 21). Organicell announces FDA approval of IND application for the use of Zofin™ in COVID-19 long haulers. *PRNewswire*. <https://www.prnewswire.com/news-releases/organicell-announces-fda-approval-of-ind-application-for-the-use-of-zofin-in-covid-19-long-haulers-301338016.html>
- Raza, S. S., Seth, P., & Khan, M. A. (2020). 'Primed' mesenchymal stem cells: A potential novel therapeutic for COVID-19 patients. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(1), 153–162. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09999-0>
- Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Hicok, K. C., & Moseley, T. (2020). Response to Lim et al. re: "Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19." *Stem Cells and Development*, 29(14), 879–881. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0095>
- Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Woods, P., Nolan, A., & Bremer, N. (2020). Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells and Development*, 29(12), 747–754. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
- Shapira, S., Ben Shimon, M., Hay-Levi, M., Shenberg, G., Choshen, G., Bannon, L., Tepper, M., Kazanov, D., Seni, J., Lev-Ari, S., Peer, M., Boubas, D., Stebbing, J., Tsiodras, S., & Arber, N. (2022). A novel platform for attenuating immune hyperactivity using EXO-CD24 in COVID-19 and beyond. *EMBO Molecular Medicine*, 14(9), Article e15997. <https://doi.org/10.15252/emmm.202115997>
- Shapira, S., Kazanov, M., Weisblatt, S., Starr, A., Arber, N., & Kraus, S. (2011). The CD24 protein inducible expression system is an ideal tool to explore the potential of CD24 as an oncogene and a target for immunotherapy in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 286(47), 40548–40555. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.286534>
- Shi, M., Yang, Q., Monsel, A., Yan, J., Dai, C., Zhao, J., Shi, G., Zhou, M., Zhu, X., Li, S., Li, P., Wang, J., Li, M., Lei, J., Xu, D., Zhu, Y., & Qu, J. (2021). Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles. *Journal of Extracellular Vesicles*, 10(10), Article e12134. <https://doi.org/10.1002/jev2.12134>
- Tang, Y., Zhou, Y., & Li, H.-J. (2021). Advances in mesenchymal stem cell exosomes: A review. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), Article 71. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02138-7>
- Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K., Ayre, D. C., Bach, J.-M., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., ... & Zuba-Surma, E. K. (2018). 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. *Journal of Extracellular Vesicles*, 7(1), Article 1535750. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>
- U.S. Food and Drug Administration. (2022, July 28). *Vitti Labs, LLC – 627699 – 07282022*. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/vitti-labs-llc-627699-07282022>
- Urtè Fultinavičiūtė, U. (2023, July 13). Direct Biologics' ExoFlo shows decreased mortality in COVID-19 patients. *Clinical Trials Arena*. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/direct-biologics-exoflo-covid-19/>
- Wiklander, O. P. B., Nordin, J. Z., O'Loughlin, A., Gustafsson, Y., Corso, G., Mäger, I., Vader, P., Lee, Y., Sork, H., Seow, Y., Heldring, N., Alvarez-Erviti, L., Smith, C. E., Le Blanc, K., Macchiarini, P., Jungebluth, P., Wood, M. J. A., & Andaloussi, S. E. (2015). Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *Journal of Extracellular Vesicles*, 4(1), Article 26316. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.26316>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Zhu, Y., Shi, M., Monsel, A., Dai, C., Dong, X., Shen, H., Li, S., Chang, J., Xu, C., Li, P., Wang, J., Shen, M., Ren, C., Chen, D., & Qu, J. (2022). Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: A pilot study. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), Article 220. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02900-5>
- References**
- Alahdal, M., & Elkord, E. (2022). Promising use of immune cell-derived exosomes in the treatment of SARS-CoV-2 infections. *Clinical and Translational Medicine*, 12(8), Article e1026. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1026>
- ClinicalTrials.gov. (n. d.). *Home page*. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Covid19&term=Exosomes>
- Cochrane Library. (n. d.). *Home page*. <https://www.cochranelibrary.com/search>
- Direct Biologics. (2019, July 8). Direct Biologics, LLC announces the launch of ExoFlo exosomes. *PRNewswire*. <https://www.prnewswire.com/news-releases/direct-biologics-llc-announces-the-launch-of-exoflo-exosomes-300881151.html>
- Galipeau, J., & Sensébé, L. (2018). Mesenchymal stromal cells: Clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*, 22(6), 824–833. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.004>
- García, L. F. (2020). Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11, Article 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
- Grigoropoulos, I., Tsioulos, G., Kastrissianakis, A., Shapira, S., Green, O., Rapti, V., Tsakona, M., Konstantinos, T., Savva, A., Kavatha, D., Boumpas, D., Syrigos, K., Xynogalas, I., Leontis, K., Ntousopoulos, V., Sakka, V., Sardelis, Z., Fotiadis, A., Vlasi, L., ... Tsiodras, S. (2024). The safety and potential efficacy of exosomes overexpressing CD24 (EXO-CD24) in mild-to-moderate COVID-19 related ARDS. *Respiratory Research*, 25(1), Article 27. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02759-5>
- Gupta, A., Kashte, S., Gupta, M., Rodriguez, H. C., Gautam, S. S., & Kadam, S. (2020). Mesenchymal stem cells and exosome therapy for COVID-19: Current status and future perspective. *Human Cell*, 33(4), 907–918. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00407-w>
- Hade, M. D., Suire, C. N., & Suo, Z. (2021). Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Applications in regenerative medicine. *Cells*, 10(8), Article 1959. <https://doi.org/10.3390/cells10081959>
- Heldring, N., Mäger, I., Wood, M. J., Blanc, K. L., & Andaloussi, S. E. (2015). Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Human Gene Therapy*, 26(8), 506–517. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.072>
- Hessvik, N. P., & Llorente, A. (2018). Current knowledge on exosome biogenesis and release. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(2), 193–208. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2595-9>
- Hou, X., Danzeng, L., Wu, Y., Ma, Q., Yu, Z., Li, M., & Li, L. (2024). Mesenchymal stem cells and their derived exosomes for the treatment of COVID-19. *World Journal of Stem Cells*, 16(4), 353–374. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v16.i4.353>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Jamalkhah, M., Asaadi, Y., Azangou-Khyavy, M., Khanali, J., Soleimani, M., Kiani, J., & Arefian, E. (2021). MSC-derived exosomes carrying a cocktail of exogenous interfering RNAs: An unprecedented therapy in era of COVID-19 outbreak. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), Article 164. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02840-3>
- Jung, J.-W., Kwon, M., Choi, J.-C., Shin, J.-W., Park, I.-W., Choi, B.-W., & Kim, J.-Y. (2013). Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy. *Yonsei Medical Journal*, 54(5), 1293–1296. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.5.1293>
- Kanvinde, S., Deodhar, S., Kulkarni, T. A., & Jogdeo, C. M. (2023). Nanotherapeutic approaches to treat COVID-19-induced pulmonary fibrosis. *BioTech*, 12(2), Article 34. <https://doi.org/10.3390/biotech12020034>
- Karlton T. Watson Research. (2022, July 28). *Vitti Labs, LLC – 627699 – 07282022*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/vitti-labs-llc-627699-07282022>
- Lightner, A. L., Sengupta, V., Qian, S., Ransom, J. T., Suzuki, S., Park, D. J., Melson, T. I., Williams, B. P., Walsh, J. J., & Awili, M. (2023). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle infusion for the treatment of respiratory failure from COVID-19. *Chest*, 164(6), 1444–1453. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.06.024>
- Lim, S. K., Giebel, B., Weiss, D. J., Witwer, K. W., & Rohde, E. (2020). Re: "Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19" by Sengupta et al. *Stem Cells and Development*, 29(14), 877–878. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0089>
- Lotfy, A., AboQuella, N. M., & Wang, H. (2023). Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. *Stem Cell Research & Therapy*, 14(1), Article 66. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>
- Mitrani, M. I., Bellio, M. A., Meglin, A., Khan, A., Xu, X., Haskell, G., Arango, A., & Shapiro, G. C. (2021). Treatment of a COVID-19 long hauler with an amniotic fluid-derived extracellular vesicle biologic. *Respiratory Medicine Case Reports*, 34, Article 101502. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101502>
- Mitrani, M. I., Bellio, M. A., Sagel, A., Saylor, M., Kapp, W., VanOsdol, K., Haskell, G., Stewart, D., Abdullah, Z., Santos, I., Milberg, J., Arango, A., Mitrani, A., & Shapiro, G. C. (2021). Case report: Administration of amniotic fluid-derived nanoparticles in three severely ill COVID-19 patients. *Frontiers in Medicine*, 8, Article 583842. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.583842>
- Mori, T., Giovannelli, L., Bilia, A. R., & Margheri, F. (2023). Exosomes: Potential next-generation nanocarriers for the therapy of inflammatory diseases. *Pharmaceutics*, 15(9), Article 2276. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092276>
- Nasiri, Z., Soleimanjahi, H., Baheiraei, N., Hashemi, S. M., & Pourkarim, M. R. (2024). The impact understanding of exosome therapy in COVID-19 and preparations for the future approaches in dealing with infectious diseases and inflammation. *Scientific Reports*, 14(1), Article 56334. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56334-5>
- Organicell. (2021, July 21). Organicell announces FDA approval of IND application for the use of Zofin™ in COVID-19 long haulers. *PRNewswire*. <https://www.prnewswire.com/news-releases/organicell-announces-fda-approval-of-ind-application-for-the-use-of-zofin-in-covid-19-long-haulers-301338016.html>

Raza, S. S., Seth, P., & Khan, M. A. (2020). 'Primed' mesenchymal stem cells: A potential novel therapeutic for COVID-19 patients. *Stem Cell Reviews and Reports*, 17(1), 153–162. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09999-0>

Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Hicok, K. C., & Moseley, T. (2020). Response to Lim et al. re: "Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19". *Stem Cells and Development*, 29(14), 879–881. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0095>

Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Woods, P., Nolan, A., & Bremer, N. (2020). Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells and Development*, 29(12), 747–754. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>

Shapira, S., Ben Shimon, M., Hay-Levi, M., Shenberg, G., Choshen, G., Bannon, L., Tepper, M., Kazanov, D., Seni, J., Lev-Ari, S., Peer, M., Boubas, D., Stebbing, J., Tsiodras, S., & Arber, N. (2022). A novel platform for attenuating immune hyperactivity using EXO-CD24 in COVID-19 and beyond. *EMBO Molecular Medicine*, 14(9), Article e15997. <https://doi.org/10.15252/emmm.202215997>

Shapira, S., Kazanov, D., Weisblatt, S., Starr, A., Arber, N., & Kraus, S. (2011). The CD24 protein inducible expression system is an ideal tool to explore the potential of CD24 as an oncogene and a target for immunotherapy in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 286(47), 40548–40555. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.286534>

Shi, M., Yang, Q., Monsel, A., Yan, J., Dai, C., Zhao, J., Shi, G., Zhou, M., Zhu, X., Li, S., Li, P., Wang, J., Li, M., Lei, J., Xu, D., Zhu, Y., & Qu, J. (2021). Preclinical efficacy and clinical safety of clinical-grade nebulized allogenic adipose mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles. *Journal of Extracellular Vesicles*, 10(10), Article e12134. <https://doi.org/10.1002/jev2.12134>

Tang, Y., Zhou, Y., & Li, H.-J. (2021). Advances in mesenchymal stem cell exosomes: A review. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), Article 71. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02138-7>

Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K.,

Ayre, D. C., Bach, J.-M., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., ... Zuba-Surma, E. K. (2018). 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. *Journal of Extracellular Vesicles*, 7(1), Article 1535750. <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>

U.S. Food and Drug Administration. (2022, July 28). *Vitti Labs, LLC – 627699 – 07/28/2022*. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/vitti-labs-llc-627699-07282022>

Urtė Fultinavičiūtė, U. (2023, July 13). Direct Biologics' ExoFlo shows decreased mortality in COVID-19 patients. *Clinical Trials Arena*. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/direct-biologics-exoFlo-covid-19/>

Wiklander, O. P. B., Nordin, J. Z., O'Loughlin, A., Gustafsson, Y., Corso, G., Mäger, I., Vader, P., Lee, Y., Sork, H., Seow, Y., Heldring, N., Alvarez-Erviti, L., Smith, C. E., Le Blanc, K., Macchiarini, P., Jungebluth, P., Wood, M. J. A., & Andaloussi, S. E. (2015). Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *Journal of Extracellular Vesicles*, 4(1), Article 26316. <https://doi.org/10.3402/jev.v4.26316>

Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>

Zhu, Y., Shi, M., Monsel, A., Dai, C., Dong, X., Shen, H., Li, S., Chang, J., Xu, C., Li, P., Wang, J., Shen, M., Ren, C., Chen, D., & Qu, J. (2022). Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: A pilot study. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), Article 220. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02900-5>

**Отримано редакцією журналу / Received: 09.01.25**  
**Прорецензовано / Revised: 10.02.25**  
**Схвалено до друку / Accepted: 11.03.25**

Galyna BUDASH, PhD (Biol.), Senior Lecturer  
 ORCID ID: 0000-0003-4717-3470  
 e-mail: Galyna.Budash@ukma.edu.ua  
 National University "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, Ukraine

Nadia BILKO, DSc (Med.), Prof.  
 ORCID ID: 0000-0002-3213-0032  
 e-mail: nbilko@ukma.edu.ua  
 National University "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, Ukraine

## EFFICIENCY AND SAFETY OF EXOSOMES TREATMENT IN SARS-COV-2 INFECTIOUS DISEASE

**Background.** Coronavirus disease (COVID-19) is a severe acute respiratory disease caused by the pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). There is an urgent need for reliable therapy to combat the clinical complications caused by the SARS-CoV-2 virus. Exosomes are vesicles that play a role in intercellular communication. Exosomes are paracrine and endocrine mediators that contain chemokines, growth factors, mRNAs and microRNAs with anti-inflammatory, regenerative and immunomodulatory functions. Exosomes may be a pleiotropic therapeutic agent in the fight against SARS-CoV-2 infection.

**Methods.** In this work, we searched current studies, including clinical trials for exosome application for COVID-19 treatment in the clinical trials registry [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) and [cochranelibrary.com](https://cochranelibrary.com), analyzed and summarized the data obtained.

**Results.** The most studies aim is to test the safety and efficacy of drugs. Exosomes obtained from different sources have many common characteristics, but they can also differ in functionality. The majority of trials have focused on the study of exosomes derived from MSCs, the sources of which are placenta, umbilical cord, amniotic fluid, adipose tissue and bone marrow. In addition, exosomes can be used as carriers of CD24-enriched drugs, and can be obtained from other sources, such as virus-specific T cells. The non-targeted exosomes delivery method to the human body may be the reason for the low efficiency of exosomes application. Nebulized delivery of exosomes may be new targeted delivery method instead of intravenous administration.

**Conclusions.** Although the data are still insufficient for the widespread use of exosomes treatment of coronavirus disease, it is already possible to determine the current state of art, production, delivery methods and the main groups of researchers and companies working on this topic

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; exosomes, mesenchymal stem (stromal) cells; clinical trials.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.