

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

### Обзор

© 2024 В.В. Северцев<sup>1,2\*</sup>, М.А. Павкина<sup>1</sup>, Н.Н. Иванец<sup>1</sup>,  
М.А. Винникова<sup>1,3</sup>, А.А. Яковлев<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
119048 Москва, Россия; электронная почта: severtsevmed@gmail.com

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины  
имени академика Ю.М. Лопухина ФМБА России», 143007 Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии  
Департамента здравоохранения города Москвы», 109390 Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485 Москва, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева  
Департамента здравоохранения города Москвы», 115419 Москва, Россия

Поступила в редакцию 22.04.2024

После доработки 03.08.2024

Принята к публикации 09.08.2024

Изучение роли и состояния малых внеклеточных везикул (мВВ) при психических и наркологических расстройствах является крайне перспективным направлением. Малые ВВ содержат на мембране белки, защищающие от уничтожения собственным иммунитетом, и благодаря своему размеру способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Эти свойства позволяют рассматривать мВВ в качестве потенциальных биомаркеров, отражающих процессы, происходящие в головном мозге, и при этом доступных для изучения в образцах периферической крови. В исследованиях было показано, что количество, биогенез и содержимое ВВ значительно меняется при воздействии психоактивных веществ как *in vitro*, так и *in vivo*. Результаты анализа современной литературы демонстрируют наличие многочисленных потенциальных маркеров наркологической патологии среди грузов, переносимых мВВ, тем не менее реальная диагностическая значимость каждого из них требует дополнительного изучения. Многие данные указывают на влияние психоактивных веществ (ПАВ) на GTPазы семейства Rab, Toll-like-рецепторы, систему комплемента и цитокины. Также в нескольких исследованиях были обнаружены половые различия изменений мВВ в ответ на воздействие ПАВ. Большинство исследований указывают на участие мВВ в регуляции нейровоспалительных процессов, обеспечении взаимодействия между глияльными клетками и нейронами, а также между периферическими клетками и клетками центральной нервной системы. Авторами обзора сформулирована гипотеза о наличии двух механизмов-этапов, в которых участвуют мВВ: «быстрый» – в ответ на воздействие ПАВ, обеспечивающий нейропластичность, и «медленный» – результат нарушения биогенеза мВВ и появления aberrantных вариантов везикул.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** малые внеклеточные везикулы, экзосомы, биомаркеры в психиатрии, аддиктология, фундаментальные механизмы аддиктивных расстройств, синдром зависимости.

DOI: 10.31857/S0320972524110115 EDN: IKHPDY

### ВВЕДЕНИЕ

Аддиктивные расстройства – острейшая проблема в современном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распростра-

ненность расстройств, связанных с употреблением алкоголя, высока и в Европе составляет 14,8% среди мужчин и 3,5% среди женщин, а в США – 11,5% среди мужчин и 5,1% среди женщин. В России, по состоянию на 2020 г., под диспансерным наблюдением по поводу синдрома зависимости от алкоголя и пагубного употребления алкоголя

\* Адресат для корреспонденции.

состояло 1,2 млн человек. Количество потребителей наркотиков, по данным Организация Объединенных Наций (ООН), в мире в 2021 г. приблизительно равно 296 млн человек, а количество людей, имеющих расстройства, связанные с употреблением наркотиков, приблизительно равно 40 млн человек [1]. В России в 2020 г. под диспансерным наблюдением по поводу синдрома зависимости и пагубного употребления наркотиков находилось 341 000 человек [2].

Несмотря на то что термины «аддикция» и «зависимость» нельзя назвать полностью эквивалентными, все чаще в современном лексиконе фигурирует термин «аддитивные расстройства», который замещает более традиционный «болезнь зависимости». Аддикция или зависимость – это хроническое прогрессивное заболевание, которое проявляется в стремлении к употреблению психоактивного вещества (ПАВ) или к поведению, вызывающему удовольствие, несмотря на очевидные негативные последствия для индивида [3]. Аддитивные расстройства – это понятие, которое включает в себя ряд расстройств, объединенных в первую очередь в связи с наличием общих клинических феноменов, проявляющихся в особенностях взаимодействия индивида и объекта аддитивного поведения [3, 4]. В настоящий момент считается, что значимую роль в патофизиологии болезни зависимости играют изменения сигналинга в системах «вознаграждения» и «стресса», а также их архитектоники за счет морфологических изменений, обусловленных ПАВ-индуцированной нейропластичностью [3].

Помимо хорошо изученных нейромедиаторных систем, в обеспечении межклеточного сигналинга важным элементом считается секреция малых внеклеточных везикул (мВВ) [5]. Малые ВВ представляют собой пузырьки с содержимым биологического происхождения, ограниченные липидным бислоем и имеющие размер порядка сотен нанометров. Ранее было принято считать, что мВВ являются средством, с помощью которого клетки избавляются от ненужных веществ, но сейчас это уже не основная точка зрения. Два хорошо изученных типа мВВ – экзосомы и эктосомы – секретируются практически всеми клетками организма и могут быть обнаружены практически в любой жидкости биологического происхождения. Ектосомы и экзосомы отличаются биогенезом, но по ряду функциональных и структурных свойств представляют собой очень

близкие друг другу объекты. Классификация везикул в настоящее время разработана достаточно хорошо [6]. Для удобства принята простая система обозначений, когда везикулы размером меньше 200 нм считаются малыми, а больше 200 нм – большими ВВ [6].

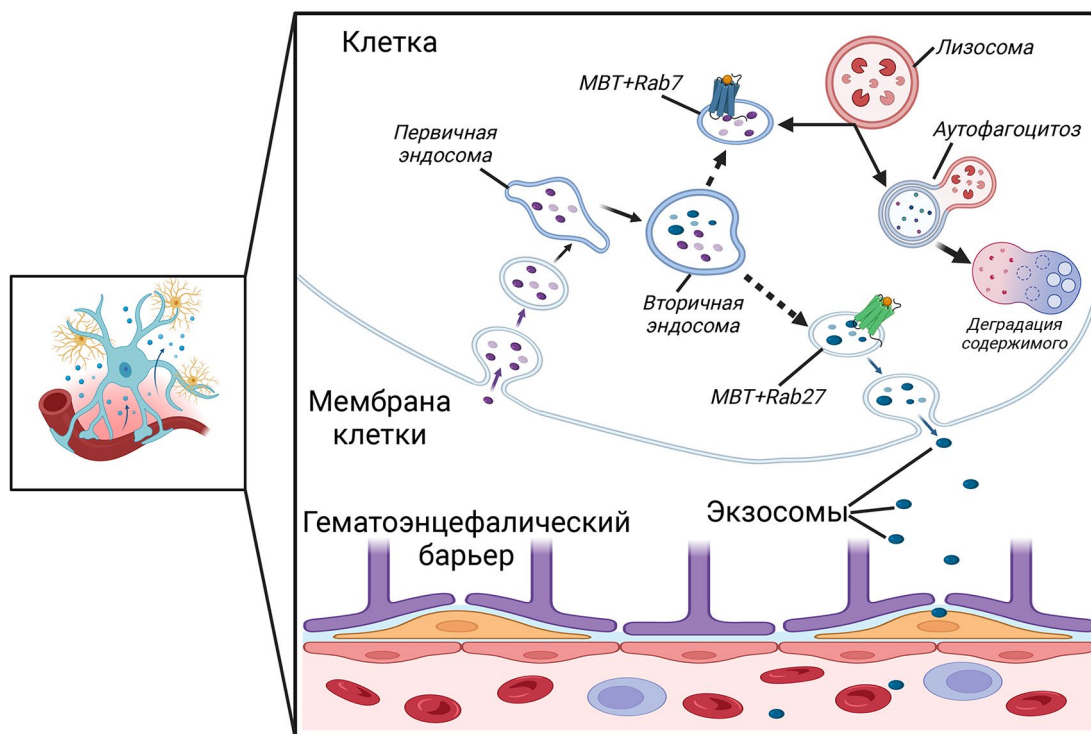
Современный интерес к мВВ определяется их несколькими простыми особенностями: малые ВВ организма содержат на мембране опознавательные знаки для макрофагов организма, что позволяет этим мВВ относительно длительное время распространяться по тканям без угрозы быть уничтоженными иммунной системой [7]. Кроме того, мВВ способны проникать через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический [8]. Благодаря этим двум свойствам мВВ проникают во все биологические жидкости, откуда впоследствии могут быть выделены для анализа. Эти свойства обуславливают растущий интерес к мВВ и в контексте наркологической и психиатрической патологии. В данном обзоре мы постарались наибольшее внимание уделить тем исследованиям, посвященным мВВ, результаты которых помогают пролить свет на отдельные звенья патогенеза наркологической патологии и потенциально могут быть адаптированы для реальных клинических задач.

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ

**Биогенез везикул.** Биогенез мВВ в настоящее время описан довольно подробно [9]. Экзосомы являются продуктом эндолизосомальной системы клетки. Первичная эндосома созревает, становясь вначале вторичной эндосомой, а затем мультивезикулярным телом (МВТ). Интралюменальные везикулы после слияния МВТ с плазматической мембраной становятся экзосомами [9]. Для МВТ существует и другой путь – слияние с лизосомами и деградация содержимого. Судьба МВТ – слияние с плазматической мембраной и секреция или слияние с лизосомами и деградация – в существенной степени зависит от представленных на мембране МВТ малых GTPаз семейства Rab. Наличие на мембране МВТ Rab27 приводит к слиянию МВТ с плазматической мембраной и секреции экзосом [10], а наличие Rab7 приводит МВТ к слиянию с лизосомой и деградации содержимого [11]. Описанные пути визуализированы на рис. 1. Впрочем, в разных ситуациях и в разных типах клеток в регуляции внутриклеточного транспорта МВТ могут принимать участие и другие представители семейства Rab [12].

Ектосомы образуются при отшнуровывании участка плазматической мембраны во внеклеточное пространство и уносят в своем составе часть

Принятые сокращения: ДА – дофамин; мВВ – малые внеклеточные везикулы; МВТ – мультивезикулярное тело; ПАВ – психоактивное вещество; DR – рецептор к дофамину; ESCRT – эндосомальный сортировочный комплекс; TLR – toll-like-рецепторы.



**Рис. 1.** Первичная эндосома созревает, становясь вначале вторичной эндосомой, а затем мультивезикулярным телом. Интралюменальные везикулы после слияния MBT с Rab27 с плазматической мембраной становятся экзосомами. Второй путь – слияние MBT с Rab7 с лизосомами и деградация содержимого

цитоплазмы родительской клетки [9]. Таким образом, под термином «эктосома» в настоящее время подразумеваются те везикулы, которые ранее было принято называть микровезикулы или онкосомы. При секреции эктосом вначале образуется микродомен из липидов и белков в составе плазматической мембраны, а затем этот участок отшнуровывается наружу [9]. Есть несколько довольно специфических путей для механизма эктосомной секреции, но во многом механизмы биогенеза и секреции эктосом и экзосом пересекаются [13].

В образование мВВ вовлечена разнообразная клеточная машинерия. Основным специализированным механизмом, полностью вовлеченным в образование и транспорт внутриклеточных везикул, является эндосомальный сортировочный комплекс ESCRT [14]. Этот комплекс включает в себя четыре компонента, ESCRT-0, -1, -2 и -3, которые последовательно связываются с сайтами на плазматической или эндосомальной мембране, привлекают с собой некоторые специализированные белки и в конце концов вызывают отшнуровывание вновь образованной везикулы [15]. Кроме этого механизма, в образовании везикул принимают участие молекулярный каскад синдекан-синтеин-ALIX [16], тетраспанины [17], изменения актинового цитоскелета [18], нейтральная сфингомиелиназа [19], так же, как и церамид сам

по себе [20], и белок, содержащий аррестинный домен (ARRDC1) [21]. Несколько посттрансляционных белковых модификаций, хорошо известных по участию в иных внутриклеточных процессах, также принимают участие в упаковке везикул. Самым известным примером является убиквитинирование [22]. В общем, можно заключить, что биогенез мВВ задействует многие известные внутриклеточные механизмы и клетка не привлекает отдельные специальные механизмы для образования и секреции мВВ. Механизмы образования и секреции эктосом и экзосом во многом одни и те же. При этом стоит иметь в виду гетерогенность популяций мВВ, так что даже одна и та же клетка может секретировать мВВ с помощью разных механизмов в зависимости от своего функционального состояния.

**Фундаментальная роль везикул в сигналинге между клетками организма.** В последнее время появляется все больше доказательств, что мВВ выполняют некоторые важные функции в организме. В частности, предполагается, что посредством мВВ клетки организма обмениваются информацией друг с другом. В пользу такого предположения постоянно находятся подтверждения, вплоть до того, что в некотором смысле отдельные исследователи уже говорят об особой везикулярной системе сигналинга [23]. Судя по всему, впервые идея о том, что мВВ могут являться

межклеточными посредниками и представлять собой новую систему коммуникации клеток, появилась в 90-х гг. прошлого века [24]. Работы, послужившие основой для возникновения этой идеи, касались обмена информацией между клетками иммунной системы. Оказалось, что антигенпрезентирующие клетки могут секретировать белки главного комплекса гистосовместимости II типа в составе экзосом. Это не очень быстрый процесс, но тем не менее с его помощью антигенпрезентирующие клетки представляют антиген Т-клеткам.

Возможно, примеров коммуникации посредством мВВ более всего накоплено для клеток головного мозга. Более того, нетрудно найти свидетельства того, что со структурной точки зрения мВВ мозга – это одна из нейромедиаторных систем со своими безусловными отличиями от классических нейромедиаторов, но и с несомненным сходством [25]. Олигодендроциты секретируют мВВ, которые стимулируют аксональный транспорт в окружающих нейронах [26]. Астроцитарные мВВ изменяют спонтанную активность нейронов [27], существенно изменяют вызванную активность нейронов [28], а также изменяют морфологию синаптического аппарата нейронов [29]. Нейроны секретируют мВВ, влияющие на работу других нейронов [30] и окружающих эндотелиальных клеток [31]. Работы по везикулярной коммуникации в мозге, в принципе, объединены одним сценарием: в норме клетки мозга с помощью мВВ помогают нейронам выполнять свою работу или с помощью мВВ другие клетки мозга оказывают нейронам трофическую поддержку [32, 33]. Однако при возникновении в мозге достаточно продолжительной патологической ситуации мВВ мозга начинают оказывать губительное действие на нейроны [34].

Таким образом, в настоящее время факт обмена информацией между клетками организма посредством мВВ не ставится под сомнение. Тем не менее молекулярные механизмы адресной доставки мВВ, их интернализации и внутриклеточной сортировки изучены совершенно недостаточно. Единичные работы указывают на роль специфических молекул в распознавании мВВ клетками и роль конкретных молекул в составе мВВ в реализации тех или иных функций. Причина в том, что такие эксперименты сложны в реализации и для их проведения зачастую не хватает возможностей соответствующих технологий изучения везикул. Такое положение дел, однако, не является препятствием для разработки диагностических тестов и даже для создания терапии на основе мВВ [35].

**Диагностика на основе экзосом и эктосом.** Последнее время перед экспериментальными биологами все шире открываются перспективы

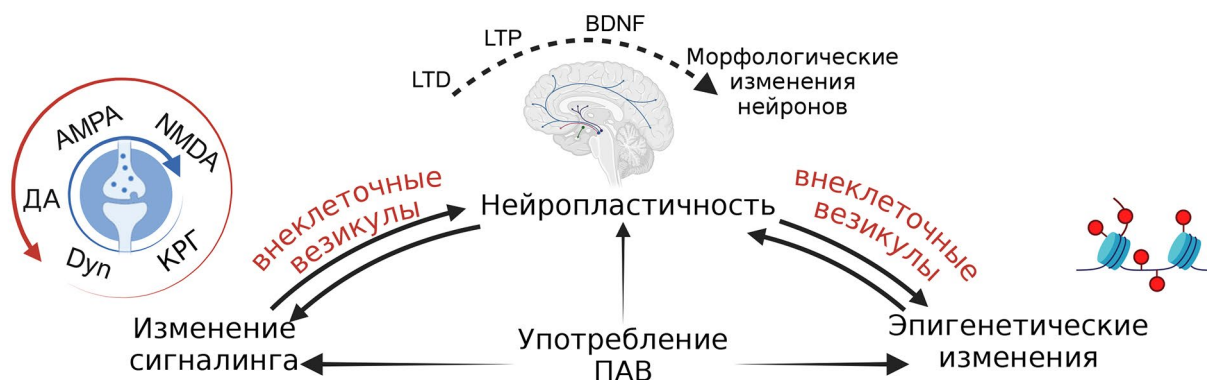
практического использования экзосом и эктосом. Основным направлением практического применения является диагностика на основе мВВ, хотя и попыток использования везикул для терапии тоже немало. Малые ВВ крови могут эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер, а мВВ, полученные из нервных и глиальных клеток, могут быть найдены в периферической крови, что позволяет наблюдать результаты изменений в мозге на основании состава мВВ мозга, полученных из периферической крови.

Можно сказать наверняка, что лучшие результаты получены в области диагностики онкологических заболеваний с помощью мВВ. Эта область изучена достаточно подробно и некоторые находки уже проходят клинические испытания. Уже первые попытки исследования мВВ в онкологии привели к идентификации поверхностных белков мВВ раковых клеток [36]. Кроме того, что на основании таких маркеров можно осуществить диагностику заболевания, были проведены и исследования функции мВВ раковых клеток. Оказалось, что важная функция мВВ в этой ситуации – подавление иммунитета в преметастатических нишах для последующего метастазирования [37].

Терапевтическое применение мВВ во многом сводится к использованию мВВ стволовых клеток для лечения самых разных заболеваний [38]. В настоящее время разрабатываются подходы для выделения и культивирования стволовых клеток так, чтобы можно было собирать максимальное число мВВ [39]. Полученные везикулы можно сохранять и использовать при необходимости в качестве средства лечения или предотвращения патологий.

#### **МАЛЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ В КОНТЕКСТЕ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Как и в психиатрии в целом, в современной аддиктологии ведущую роль в патогенезе зависимости отводят «функциональному» изменению обмена нейромедиаторов. Обобщенный механизм ответа нейронов на воздействие ПАВ представляется таким [3]: ПАВ воздействует на клетку, изменяя работу одной из нейромедиаторных систем; активация соответствующих рецепторов приводит к каскаду реакций, запускающему синтез соответствующих молекул, которые, в свою очередь, вызывают долговременные изменения в нейроне. Очевидно, что долговременные изменения в нейроне обеспечивают процессы обучения и памяти, в том числе в ответ на употребление (опьянение и толерантность) и ожидание употребления ПАВ (влечение). Сохранение и поддержание этих изменений на молекулярном уровне обеспечи-



**Рис. 2.** Место мВВ-сигналинга в патогенезе ПАВ-индуцированных изменений. BDNF – Нейротрофический фактор мозга; LTD – долговременная депрессия; LTP – долговременная потенция; AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; NMDA – N-метил-D-аспартат; ПАВ – психоактивное вещество; Dyn – динорфины; KPT – кортикотропин-рилизинг-гормон; DA – дофамин

валяет нейропластичность, обусловленная употреблением ПАВ [40, 41]. Современные исследования подтверждают принципиальную роль глиальных клеток в обеспечении процессов нейропластичности. Вероятно, мВВ являются связующим звеном между этими хорошо изученными процессами, вовлеченными в патогенез аддиктивных расстройств, их положение отражено на рис. 2. Для целевой доставки необходимых молекул мВВ представляются эффективным транспортом, так как благодаря поверхностным белкам могут достигать непосредственно «адресата», не влияя на иные, нецелевые клетки.

Первая функция мВВ в данном контексте – «отправка» сигнальных молекул из астроцитарных клеток для обеспечения долговременных изменений в нейронах [28]. Вторая функция – активация микроглиальных клеток для обеспечения прунинга или других реактивных изменений [42]. Обнаружена и третья функция – «рассылка сообщений» к периферическим тканям [43].

При этом нейрон-глиальное взаимодействие в значительной степени обеспечивается АТФ-зависимыми процессами и зависит от ионного баланса в межклеточном матриксе [44]. В исследовании на крысах было показано, что астроциты участвуют в формировании долговременной памяти: активация рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) и ацетилхолиновых рецепторов (и соответствующих сопряженных G-белков) астроцитов влияет на консолидацию долговременной памяти через долговременные изменения  $Ca^{2+}$ , модуляции и экспрессию cFos [45]. Также активация рецепторов к дофамину (DR) приводит к долговременным изменениям в нейрональных стволовых клетках [46]. При этом в нейрональных стволовых клетках у пациентов с психиатрическими расстройствами чувствительность к дофамину (ДА) изменена по сравнению

с клетками психически здоровых людей. Авторы из Университета Рио-де-Жанейро выяснили, что в центре изменений, вызываемых ДА, лежит важнейший фермент энергетического метаболизма, митохондриальная гексокиназа (mt-HK). Таким образом, ДА может выступать как регулятор энергетического метаболизма нейронов, и чувствительность энергетического метаболизма к ДА зависит от генетической предрасположенности [46]. Следовательно, нарушения энергетического обмена представляются важным звеном патофизиологического механизма аддиктивных расстройств. В свою очередь, энергетический обмен напрямую связан с биогенезом мВВ, что приводит к предположению о его связи с изменениями в мВВ-сигналинге при наркологической патологии.

В последние десятилетия именно изучение генетических основ многих расстройств было в центре внимания психиатрического научного сообщества. Наиболее значимые ассоциации с аддиктивными расстройствами демонстрируют полиморфизм генов, кодирующих: белок, связанный с ожирением (fat mass and obesity-associated protein, FTO); рецептор к дофамину 2-типа (DRD2) и фосфодиэстеразу 4B (PDE4B) [47]. В свою очередь, экспрессия генов регулируется эпигенетическими изменениями: посттрансляционной модификацией гистонов, метилированием ДНК и микроРНК (некодирующими РНК). Регуляция экспрессии генов при помощи некодирующих РНК тесно связана с мВВ, так как такие РНК являются одним из самих распространенных «грузов», переносимых мВВ [48]. Роль ВВ в изменении плотности дендритных шипиков и количестве DR была подтверждена при изучении воздействия оксикодона на мышей как внутриутробно, так и в постнатальном периоде: было установлено, что повышение экспрессии miR-504 в мозговых ВВ приводит к уменьшению плотности дендритных шипиков

и повышению экспрессии DRD1 и DRD2 [49]. Генетически обусловленные особенности функционирования ЦНС определяют значительную предрасположенность к формированию зависимости: дети 9–10 лет, никогда не употреблявшие ПАВ, с наследственной отягощенностью по синдрому зависимости и психическим заболеваниям, имеют генетический «профиль», соответствующий высокому полигенному риску зависимости [47]. Также существуют данные и о сохранении эпигенетических изменений в половых клетках на животных моделях [50].

В контексте репродуктивных функций и сохранения эпигенетических изменений в потомстве роль мВВ также представляется весьма значимой. В частности, исследователи из США установили, что введение экзосом из спермы потребителей кокаина и ВИЧ-положительных людей в клеточную культуру моноцитов приводит к их адгезии, реорганизации цитоскелета и хемотаксической миграции [51]. Вопрос о содержащихся в сперме мВВ малоизучен и преимущественно представлен данными о предположительных маркерах рака простаты.

Было обнаружено, что ПАВ воздействуют на многие аспекты биогенеза мВВ, а также на их размеры, количество и «интернализацию». В эксперименте, проведенном на мышах, было установлено, что у мышей, вводивших себе самостоятельно кокаин, в микроглиальных клетках и астроцитах прилежащего ядра было значительно снижено количество «интернализированных» флуорисцентно-помеченных нейрональных экзосом [52]. Этот же коллектив авторов ранее продемонстрировал, что экзосомы участвуют в регуляции активности транспортера глутамата GLT1, транспортируя из нейронов в астроциты miR-124-3p [53]. В комбинированном исследовании, включавшем эксперимент на тканях печени мышей, клеточной культуре и образцах человеческих тканей, было установлено, что при воздействии повышенного содержания алкоголя на гепатоциты повышается экспрессия miR-155, и это приводит к снижению активности аутофагии и значительному повышению выработки экзосом [54]. На клеточной культуре микроглии (BV-2) были описаны изменения в экзосомах после 24- и 72-часового воздействия этанола. Было установлено, что количество экзосом уменьшается со временем пребывания клеток в алкогольной среде, а также повышается концентрация Rab7 и снижается концентрация CD63 [55]. В эксперименте на крысах, самостоятельно вводивших себе никотин в течение 22 дней, было установлено, что средний размер мВВ значимо увеличивался у крыс женского пола; аналогичный эффект наблюдался и у крыс мужского пола, но не был статистически значим; также у женских

особей было обнаружено повышение экспрессии генов, задействованных в ESCRT-зависимом и независимом путях. Кроме этого, исследователями обозначен широкий ряд изменений в составе белков, переносимых мВВ [56]. Кроме этого, обнаружено влияние астроцитарных мВВ, переносящих miR-106b-5p [57] и белок sonic hedgehog (SHH) [58], на цилиогенез астроцитов с выработанной толерантностью к морфину, что отражает участие мВВ и в морфологических изменениях клеток ЦНС.

Вышеописанное позволяет предположить, что при воздействии ПАВ на различные клетки организма в результате нарушения нормального биогенеза мВВ возникают aberrантные варианты мВВ, которые воздействуют на нецелевые клетки и органы или действуют на целевые, но нежелательным образом или с нежелательной силой. Одной из систем, нарушающихся при воздействии ПАВ, является иммунитет, в патогенезе этих изменений играет роль в том числе и непосредственное воздействие дофамина на экспрессию воспалительных факторов в иммунных клетках, саму клеточную активность и даже модуляцию дифференциации Т-лимфоцитов [59]. Также многие исследования демонстрируют вовлеченность экзосом в межклеточное взаимодействие в качестве переносчиков медиаторов воспаления. Испанскими исследователями было описано, что изменения в содержимом экзосом, выделенных из культуры астроцитов, на которые действовали алкоголем в течение 24 часов, включают повышение хорошо известных связанных с воспалением белков (COX-2), генов (*IL-1B*, *Traf6*, *Mapk14*, *Foxo3*) и miR (miR-146a). Но наиболее важной находкой является то, что у астроцитов с «отключенным» (knocked out) toll-like рецептор 4 (TLR4) в экзосомах описанные изменения не наблюдаются [60]. С другой стороны, существуют данные, что кокаин повышает активность miR-124, что приводит к снижению экспрессии TLR4 и других провоспалительных белков [61].

В масштабном исследовании Chand et al. [62] было обнаружено, что у макак и крыс, вводивших себе самостоятельно метамфетамин обнаруживается множество изменений в экзосомах. Авторы описывают изменение размера экзосом с диапазона 100–200 нм до диапазона 50–500 нм, а также повышение экспрессии генов, задействованных в реализации комплекса ESCRT Alix. Далее, описано повышение количества поверхностных белков экзосом Alix, TSG101, HSP70 и CD63, что авторы интерпретируют как изменение в соотношении определенных подтипов экзосом. Также было обнаружено, что содержание miR-29a повышается только после длительного массивного воздействия на клеточную культуру метамфетамин и только в мВВ, но не в крупных ВВ.



Авторы предполагают, что miR-29a действует через повышение активности TLR7-сигналинга и повышение выработки в микроглии провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  и рецепторов CCR5 и CXCR3 [62]. Важной деталью является то, что TLR4 и TLR7 являются не только участниками воспалительных реакций, но и участвуют в работе эндосомальной системы, что связывает их функции с биогенезом мВВ.

На клеточной культуре было обнаружено, что альфа-синуклеин может транспортироваться из нейронов в астроциты с помощью экзосом [63]. В исследовании на обезьянах, самостоятельно вводивших себе оксикодон в течение трех лет, в выделенных из крови экзосомах нейронального и астроглиального происхождения была обнаружена достоверно более высокая концентрация легких цепей нейрофиламентов, а в выделенных из крови экзосомах нейронального происхождения была обнаружена достоверно более высокая концентрация альфа-синуклеина [64]. Повышение концентрации этих белков в экзосомах в крови коррелировало со снижением объема лобных и теменных долей. Довольно неожиданным оказалось, что размер экзосом в группе животных, хронически употреблявших оксикодон, составил 133 нм, что достоверно выше, чем размер экзосом в крови контрольных животных (102 нм). Концентрация нескольких микроРНК различается в экзосомах нейронального, астроглиального и микроглиального происхождения у контрольных и хронически наркотизировавшихся животных [64]. Также исследователи из Университета Небраски обнаружили повышение бета-амилоида в астроцитах лобной коры и базальных ганглиев макака, зависимых от морфина, а также повторили этот эффект на культуре астроцитов человека, подтвердив повышение количества мВВ, переносящих бета-амилоид, а также повышение экспрессии провоспалительных медиаторов [65]. Более того, добавление экзосом нейронального, астроглиального и микроглиального происхождения к моноцитам в культуре приводит к провоспалительному ответу. Авторы предполагают, что с помощью везикул из клеток мозга в крови могут судить об интенсивности нейродегенерации в головном мозге. Но и не только, так как экзосомы хронически наркотизированных животных по многим исследованным показателям отличаются от контрольных. Среди этих параметров и содержание микроРНК, и провоспалительный потенциал, и даже такая, казалось бы, оторванная от биологического эффекта характеристика, как размер. Все исследование говорит о том, что экзосомы крови могут служить источником информации о самых разнообразных процессах, происходящих в мозге при хронической наркотизации. Связь

обнаруживаемых в периферической крови мВВ с нейровоспалением была подтверждена экспериментально: экзосомы, полученные из плазмы мышей, которые получили инъекции с липополисахаридом *Escherichia coli*, вводили внутривенно intactным мышам, после чего наблюдали у них повышение экспрессии многих факторов воспаления, а также микроглиоз и астроглиоз [66].

На клеточной культуре мононуклеарных клеток крови, выделенных из плазмы здоровых доноров, зараженных ВИЧ и подвергнутых воздействию морфина, было установлено, что существуют дозозависимые изменения регулирующих воспаление микроРНК (miR-627-5p, miR-378e, miR-150-5p, miR-1290), при этом уровень miR-1290 был в 12 раз выше в мВВ исследуемых клеток, чем в мВВ контрольных [67]. В Университете Нью-Джерси было установлено, что в микроглиальных экзосомах, выделенных посмертно из гипоталамуса крыс, подвергавшихся ежедневному воздействию алкоголя, повышено содержание таких апоптотических факторов, как C1q-белок комплемента, мембраноатакующий комплекс и активные формы кислорода [68]. На клеточной культуре микроглиальных клеток были продемонстрированы нарушения биогенеза и изменение состава микроглиальных экзосом, а также изменение экспрессии экзосомальных белков под воздействием кокаина [69]. Оказывается, под действием этого психостимулятора меняется внутриклеточная экспрессия малых GTPаз семейства Rab, так что можно обоснованно предположить изменение внутриклеточного транспорта везикул. Обнаруженное авторами снижение секреции экзосом может быть связано как раз с изменением внутриклеточного траффика, скажем, изменением доли МВТ, попадающих в лизосомы для последующей деградации. Также авторы обнаружили некоторое снижение жизнеспособности клеток под действием кокаина. В другом исследовании в мВВ, выделенных из мозга мышей, подвергавшихся воздействию кокаина в течение 12 дней, было выявлено повышение ганглиозида GD1a у мышей мужского пола, что говорит о наличии половых различий в липидном составе в ответ на воздействие кокаина [70].

В комбинированном исследовании, включавшем оценку микроРНК во внеклеточных везикулах людей и эксперимент на мышах, было продемонстрировано, что во время алкогольной интоксикации у женщин и мышей женского пола повышаются уровни противовоспалительных микроРНК miR-146a-5p, miR-21-5p, miR-182-5p, а у мужчин они понижаются. В коре головного мозга мышей женского пола этанол снижал уровни miR-146a-5p и miR-21-5p и одновременно с этим повышал экспрессию генов воспалительных

молекул *Traf6*, *Stat3* и *Camk2a* [71]. В небольшом исследовании (6 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и 6 здоровых добровольцев) было выделено 149 повышенных и 105 сниженных кольцевых РНК, содержащихся в экзосомах плазмы. Было установлено, что *has-circ-0004771* потенциально может быть чувствительным биомаркером тяжести синдрома зависимости от алкоголя [72].

Китайские исследователи изучили 140 пациентов мужского пола, проходящих лечение в Медицинском Университете Кунмина с января 2018 г. по октябрь 2019 г.: 60 зависимых от героина, 60 зависимых от метамфетамина и 20 здоровых контролей. Они обнаружили, что уровни экзосомальных *hsa-miR-451a* и *hsa-miR-21a* обладают прогностической способностью (0,966 и 0,861 (area under curve, AUC)) для героина и метамфетамина соответственно). Также обнаружено, что повышение уровня *hsa-miR-744-5p* было ассоциировано с острой фазой синдрома отмены и положительно коррелировало с уровнем серотонина у зависимых от героина и метамфетамина [73]. На этой же выборке была установлена связь между *miR-92a-3p*, *miR-363-3p*, *miR-16-5p*, *miR-129-5p* и общим баллом по шкале тревоги Гамильтона. *miR-92a-3p*, *miR-363-3p*, *miR-16-5p* и *miR-129-5p* значимо коррелировали с общим баллом по шкале депрессии Гамильтона у пациентов, зависимых от метамфетамина, но не от героина. Исследователи предполагают, что эти микроРНК смогут послужить биомаркерами особенностей психопатологической картины [74].

В исследовании, включавшем 37 пациентов, зависимых от метамфетамина, и 35 сопоставимых по возрасту и полу здоровых добровольцев, было выявлено устойчивое снижение концентрации *miR-137*, отвечающей за нейрогенез и созревание нейронов, у пациентов во время синдрома отмены метамфетамина в циркулирующих в периферической крови мВВ [75]. В исследовании, включавшем 20 пациентов, зависимых от героина и воздерживающихся в течение 7–14 дней (ранняя ремиссия), 21 пациента, воздерживающихся приблизительно в течение года (продолжительная ремиссия), и 38 сопоставимых по возрасту здоровых добровольцев, были установлены особенности воспалительного ответа. В период ранней ремиссии были повышены уровни транскрипции хемокинов *PF4* и *PPBP*. На этапе продолжительной ремиссии было обнаружено повышение количества РНК, ответственных за *CD74*, *HLA-E*, *SELENON-205*, *RPL18-207*, *ABCA7*, *RIG-1*-подобный рецептор [76]. Экзосомы в крови этих пациентов содержали длинные некодирующие РНК, которые также могут быть вовлечены в повышение провоспалительного ответа у пациентов с зависимо-

стью. В исследовании на выборке пациентов со сформированным в раннем возрасте синдромом зависимости от каннабиноидов было показано повышение концентрации в мозговых мВВ пропердина и белка *SHANK1*, которые также участвуют в регуляции воспаления и синаптогенеза [77].

Американскими исследователями была изучена выборка ВИЧ-позитивных субъектов, которых разделили на группы в зависимости от потребления алкоголя и табака. На этой выборке были показаны статистически значимые различия между здоровыми добровольцами, пациентами с ВИЧ и курильщиками по концентрации пропердина, а также здоровыми, пациентами с ВИЧ и потребителями алкоголя по концентрации хемопексина в мВВ [78]. Этой же группой исследователей, на той же выборке, было показано повышение концентрации *GFAP* и *L1CAM* в циркулирующих в периферической крови мВВ у ВИЧ-положительных потребителей алкоголя и табака по сравнению с контрольной группой [79]. Также ими были обнаружены некоторые различия между содержанием интерлейкинов и хемокинов в плазме и в экзосомах пациентов с ВИЧ, употребляющих и не употребляющих алкоголь и табак, однако исследование было проведено на выборке из 15 человек, что значительно усложняет интерпретацию результата, кроме того, некоторые из искомым цитокинов не определялись в образцах вообще [80]. В табл. 1 кратко резюмированы все потенциальные биомаркеры, описанные выше в тексте.

Терапевтический потенциал экзосом при неврологической патологии также был обнаружен в ряде исследований. Например, экзосомы, выделенные из стволовых мезенхимальных клеток, снижали потребление алкоголя крысами, уменьшали признаки оксидативного стресса, нейровоспаление, активацию астроцитов и плотность микроглии, а также повышали экспрессию *GLT1* в прилежащем ядре [81]. В исследовании испанских ученых, проведенном на молодых мышах, было установлено, что внутривенное введение экзосом, выделенных из стволовых мезенхимальных клеток, предотвращает развитие нейровоспаления, снижая активность ответственных генов, а также уменьшает повреждение миелина и синапсов, что в результате положительно сказывается на когнитивных функциях [82]. Кроме этого, было показано, что ВВ, нагруженные *lincRNA-Cox2-siRNA*, при интраназальном введении могут останавливать пролиферацию микроглии, вызванную бактериальным липополисахаридом [42].

Таким образом, эффекты от воздействия ПАВ на мВВ-сигналинг обнаруживаются во многих контекстах: распространяемых в экзосомах сигнальных микроРНК, ассоциированных с регуляцией воспаления; изменений биогенеза экзосом

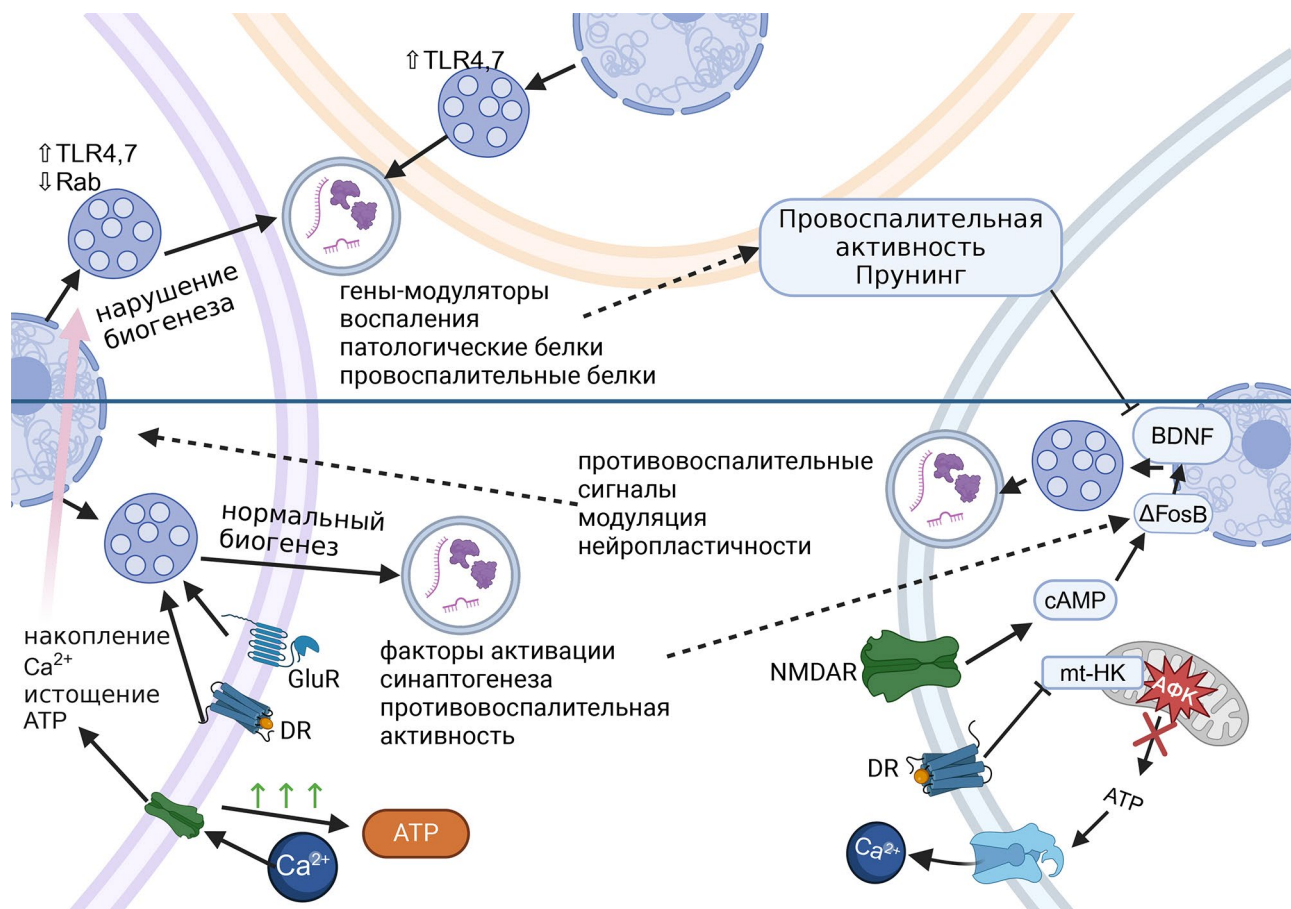


**Таблица 1.** Грузы мВВ, обнаруженные в исследованиях за последние годы, рассматриваемые в качестве потенциальных маркеров

| Материал                                                                                                                                        | Потенциальный маркер                                                                                                                                                                                                                                                              | Ассоциированный процесс                                       | Ссылка |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|
| Крысы, получавшие оксикодон 14 дней                                                                                                             | miR-504                                                                                                                                                                                                                                                                           | изменения в экспрессии рецепторов к дофамину DRD1 и DRD2      | [49]   |
| Сперма ВИЧ-позитивных потребителей наркотиков                                                                                                   | обратная транскриптаза, р24-антиген для ВИЧ, бензоилэктонин                                                                                                                                                                                                                       | прогрессия ВИЧ и употребление кокаина                         | [51]   |
| Мыши, вводившие себе кокаин                                                                                                                     | нарушение интернализации экзосом                                                                                                                                                                                                                                                  | нарушение нейрон-глиального сигналинга                        | [52]   |
| Препарат мозга мышей                                                                                                                            | miR-124-3p                                                                                                                                                                                                                                                                        | повышение активности транспортера глутамата астроцитов        | [53]   |
| Культура клеток мышинной и человеческой печени после воздействия этанола                                                                        | miR-155                                                                                                                                                                                                                                                                           | снижение аутофагии гепатоцитов и повышение количества экзосом | [54]   |
| Культура микроглиальных клеток после воздействия этанола                                                                                        | повышение концентрации Rab7; снижение концентрации CD63                                                                                                                                                                                                                           | нарушение биогенеза экзосом                                   | [55]   |
| Мозг крыс                                                                                                                                       | мужского пола: циклин Y, GABA <sub>A</sub> (γ2-длинная изоформа), АТР-цитрат синтаза, долихол-фосфат маннозилтрансфераза<br>1-субъединица, мезодермальный специфический транскрипт гомолога белка женского пола: аквапорин-1, эзрин, фосфотидилинозитол 5-фосфат 4-киназа 2α-типа | различные регуляторные функции                                | [56]   |
| Культура астроцитов мышей с выработанной толерантностью к морфину                                                                               | miR-106b-5p                                                                                                                                                                                                                                                                       | активация цилиогенеза через экспрессию CEP97                  | [57]   |
| Культура астроцитов мышей с выработанной толерантностью к морфину                                                                               | sonic hedgehog-белок (SHH)                                                                                                                                                                                                                                                        | увеличение числа обладающих цилией астроцитов и ее длины      | [58]   |
| Культура астроцитов после воздействия этанола                                                                                                   | белок COX-2; гены <i>IL-1B</i> , <i>Traf6</i> , <i>Mapk14</i> , <i>Foxo3</i> ; miR-146a                                                                                                                                                                                           | провоспалительные изменения, зависящие от активности TLR4     | [60]   |
| Макаки и крысы, самостоятельно вводившие себе метамфетамин                                                                                      | Alix, TSG101, HSP70 и CD63; miR-29a; изменение размера экзосом                                                                                                                                                                                                                    | изменение биогенеза, провоспалительные изменения микроглии    | [62]   |
| Культура клеток SH-SY5Y после воздействия метамфетамина                                                                                         | α-синуклеин                                                                                                                                                                                                                                                                       | когнитивный дефицит                                           | [63]   |
| Экзосомы нейронального и астроглиального происхождения, выделенные из крови обезьян, самостоятельно вводивших себе оксикодон в течение трех лет | α-синуклеин; легкие цепи нейрофиламента                                                                                                                                                                                                                                           | когнитивный дефицит                                           | [64]   |

Таблица 1 (окончание)

| Материал                                                                                                        | Потенциальный маркер                                                                                                                                                                        | Ассоциированный процесс                                                                   | Ссылка |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Астроциты, полученные из препарата мозга макак, получавших морфин                                               | токсичные формы амилоида                                                                                                                                                                    | когнитивный дефицит                                                                       | [65]   |
| Культура периферических моноцитов, зараженных ВИЧ, на которые воздействовали морфином                           | miR-627-5p, miR-378e, miR-150-5p, miR-1290                                                                                                                                                  | множество предполагаемых сигнальных путей, ассоциированных с модуляцией воспаления        | [67]   |
| Культура микроглиальных клеток, на которые воздействовали алкоголем                                             | C1q-белок комплемента                                                                                                                                                                       | активация провоспалительных путей                                                         | [68]   |
| Культура микроглиальных клеток                                                                                  | экспрессия малых GTPаз семейства Rab                                                                                                                                                        | биогенез мВВ                                                                              | [69]   |
| Мозг мышей, получавших кокаин                                                                                   | GD1a ганглиозид повышен у мужских особей                                                                                                                                                    | регуляция BDNF                                                                            | [70]   |
| ВВ женских и мужских особей мышей, а также женщин и мужчин после воздействия этанола                            | у женских особей и женщин: повышение экспрессии miR-146a-5p, miR-21-5p, miR-182-5p, miR-146a-5p, miR-21-5p; повышение экспрессии генов <i>Traf6</i> , <i>Stat3</i> , <i>Camk2a</i>          | провоспалительный ответ                                                                   | [71]   |
| Люди с синдромом зависимости от алкоголя                                                                        | hsa-circ-0004771                                                                                                                                                                            | модуляция различных клеточных процессов                                                   | [72]   |
| Люди с синдромом зависимости от героина и от метамфетамина; острая фаза синдрома отмены героина и метамфетамина | различия между зависимыми людьми и контрольной группой: hsa-miR-451a и hsa-miR-21a; в острой фазе синдрома отмены: hsa-miR-744-5p                                                           | модуляция различных клеточных процессов                                                   | [73]   |
| Плазма пациентов, зависимых от героина и метамфетамина                                                          | miR-16-5p, miR-129-5p, miR-363-3p, miR-92a-3p                                                                                                                                               | синаптогенез, клеточная адгезия, фокальные контакты и комплекс гистосовместимости II типа | [74]   |
| Люди в период синдрома отмены метамфетамина                                                                     | miR-137                                                                                                                                                                                     | регуляция клеточных функций                                                               | [75]   |
| Люди, зависимые от героина, в период ранней ремиссии (7–14 дней) и пролонгированной ремиссии (около года)       | во время ранней ремиссии: хемокины PF4 и PPBP; во время пролонгированной ремиссии: повышение количества РНК, кодирующих CD74, HLA-E, SELENON-205, RPL18-207, ABCA7, RIG-1-подобный рецептор | иммунитет                                                                                 | [76]   |
| Плазма пациентов с зависимостью от каннабиноидов                                                                | пропердин, SHANK1                                                                                                                                                                           | регуляция воспаления и синаптогенез                                                       | [77]   |
| Плазма ВИЧ-положительных потребителей алкоголя и табака                                                         | хемопоксин, пропердин                                                                                                                                                                       | регуляция воспаления                                                                      | [78]   |
| мВВ, выделенные из крови ВИЧ-положительных потребителей алкоголя и табака                                       | GFAP и L1CAM                                                                                                                                                                                | белки, идентифицирующие происхождение мВВ                                                 | [79]   |



**Рис. 3.** Иллюстрация предложенной авторами обзора гипотезы об участии мВВ в патогенезе наркологических заболеваний. На рисунке условно обозначена система из астроцита (слева), микроглии (в верхней части) и нейрона (справа). Ниже разделительной линии представлены «быстрые изменения»: 1) при первых воздействиях ПАВ на нейрон реализуются механизмы синаптогенеза, запускающие выделение мВВ, содержащие факторы, снижающие провоспалительную активность, и «запросы» на поддержку синаптогенеза в астроците; 2) астроцит в ответ на «запрос» нейрона выделяет мВВ, содержащие противовоспалительные факторы и факторы, поддерживающие синаптогенез; 3) это обеспечивает консолидацию нейронных связей и снижение активности микроглиальных клеток; 4) параллельно ПАВ нарушают метаболизм клеток, что приводит к накоплению кальция и активных форм кислорода внутри клетки. Выше разделительной линии представлены «медленные изменения»: 1) накопление энергетических и ионных нарушений приводит к нарушению биогенеза везикул; 2) в результате повышается выработка провоспалительных факторов и патологических белков; 3) это, в свою очередь, приводит к активации микроглии, снижению синаптогенеза и нарушению нормальной нейрофизиологии.  $\Delta$ FosB – дельта-FosB-белок; BDNF – нейротрофический фактор мозга;  $\text{Ca}^{2+}$  – ионизированный кальций; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; GluR – рецептор к глутамату; NMDAR – N-метил-D-аспартат-рецептор; mt-HK – митохондриальная гексокиназа; АФК – активные формы кислорода

микроглиальными клетками, ответственными за иммунный ответ; повышении количества патологических белков. К сожалению, большинство из этих данных могут лишь в незначительной степени быть экстраполированы на клиническую действительность и оставляют большое пространство для рассуждения.

Авторами, по результатам обзора, была сформулирована гипотеза, представленная на рис. 3: предполагается, что существует два этапа клеточного ответа на воздействие ПАВ в контексте мВВ. Первый из них – «быстрый» и обусловлен воздействием ПАВ непосредственно на рецепторы клеток ЦНС и запуск молекулярных каскадов, при-

водящих в результате к изменению в процессе биогенеза и «загрузки» мВВ. Эти изменения, вероятно, лежат в основе процессов нейропластичности, то есть обучения и памяти.

Второй – «медленный» и, вероятно, связан с накоплением «воспалительно-подобных» изменений и нарушением клеточного метаболизма. В нем мВВ играют роль основных модуляторов воспаления, активации иммунитета и, возможно, сенсibilизации иммунных клеток к собственным антигенам. Эти изменения могут играть роль в формировании когнитивного дефицита и нарушении импульс-контроля, ассоциированного с длительным употреблением ПАВ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени данные позволяют заключить, что изучение экзосом и других малых внеклеточных везикул в свете аддитивных расстройств является весьма перспективным направлением. Ключевое преимущество везикул, свободно циркулирующих в периферической крови, перед другими биологическими маркерами – возможность прохождения гематоэнцефалического барьера. Резонно будет предположить, что в результате подробного изучения роли мВВ в патофизиологических процессах, лежащих в основе аддитивных расстройств, возможно будет обнаружить многофункциональные биомаркеры. Во-первых, выявление чувствительных и специфичных различий между особенностями мВВ здоровых людей и людей со сформированной зависимостью может обеспечить реализацию ранней диагностики и выявление групп риска. Во-вторых, выявление изменений в процессах, в

которых участвуют мВВ, на фоне сформированной зависимости может позволить обнаружить новые терапевтические мишени для разработки лечебных методик. И, в-третьих, с помощью мониторинга мВВ, вероятно, возможно изучение ответа на терапию не только по клиническим признакам, но и на молекулярном уровне.

**Вклад авторов.** В.В. Северцев, А.А. Яковлев, М.А. Винникова – разработка концепции, анализ существующей литературы; В.В. Северцев, А.А. Яковлев – написание текста статьи; А.А. Яковлев, В.В. Северцев, М.А. Павкина – создание иллюстраций; Н.Н. Иванец, М.А. Винникова – редактирование финального текста статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. УНП ООН (2023) Всемирный доклад о наркотиках за 2023 год, URL: [https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23\\_ExSum\\_Russian.pdf](https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf).
2. Киржанова В. В., Григорова Н. И., Бобков Е. Н., Киржанов В. Н., Сидорюк О. В. (2022) Деятельность наркологической службы Российской Федерации в 2019-2020 года. Аналитический обзор, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва.
3. Иванец Н. Н., Винникова М. А. (2024) Наркология: национальное руководство, 3-е изд., ГЭОТАР-Медиа, Москва.
4. Hauck, C., Cook, B., and Ellrott, T. (2020) Food addiction, eating addiction and eating disorders, *Proc. Nutr. Soc.*, **79**, 103-112, <https://doi.org/10.1017/S0029665119001162>.
5. Kalluri, R., and LeBleu, V. S. (2020) The biology, function, and biomedical applications of exosomes, *Science*, **367**, <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>.
6. 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., Beckham, C., Bedina Zavec, A., Benmoussa, A., Berardi, A. C., Bergese, P., Bielska, E., et al. (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, *J. Extracell. Vesicles*, **7**, 1535750, <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>.
7. Kamekar, S., Lebleu, V. S., Sugimoto, H., Yang, S., Ruivo, C. F., Melo, S. A., Lee, J. J., and Kalluri, R. (2017) Exosomes facilitate therapeutic targeting of oncogenic KRAS in pancreatic cancer, *Nature*, **546**, 498-503, <https://doi.org/10.1038/nature22341>.
8. Khaspekov, L. G., and Yakovlev, A. A. (2023) Prospects for the use of small extracellular vesicles as a transport vehicle through the blood-brain barrier, *Neurochem. J.*, **17**, 1-9, <https://doi.org/10.1134/s1819712423010087>.
9. Van Niel, G., Carter, D. R. F., Clayton, A., Lambert, D. W., Raposo, G., and Vader, P. (2022) Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**, 369-382, <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00460-3>.
10. Ostrowski, M., Carmo, N. B., Krumeich, S., Fanget, I., Raposo, G., Savina, A., Moita, C. F., Schauer, K., Hume, A. N., Freitas, R. P., Goud, B., Benaroch, P., Hachohen, N., Fukuda, M., Desnos, C., Seabra, M. C., Darchen, F., Amigorena, S., Moita, L. F., and Thery, C. (2009) Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway, *Nat. Cell Biol.*, **12**, 19-30, <https://doi.org/10.1038/ncb2000>.
11. Vanlandingham, P. A., and Ceresa, B. P. (2009) Rab7 regulates late endocytic trafficking downstream of multivesicular body biogenesis and cargo sequestration, *J. Biol. Chem.*, **284**, 12110-12124, <https://doi.org/10.1074/jbc.M809277200>.

12. Stenmark, H. (2009) Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**, 513-525, <https://doi.org/10.1038/nrm2728>.
13. Gurunathan, S., Kang, M.-H., Qasim, M., Khan, K., and Kim, J.-H. (2021) Biogenesis, membrane trafficking, functions, and next generation nanotherapeutics medicine of extracellular vesicles, *Int. J. Nanomed.*, **16**, 3357-3383, <https://doi.org/10.2147/IJN.S310357>.
14. Henne, W. M., Buchkovich, N. J., and Emr, S. D. (2011) The ESCRT pathway, *Dev. Cell*, **21**, 77-91, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.05.015>.
15. Turchinets, A. M., and Yakovlev, A. A. (2023) Structural determinants of small extracellular vesicles (exosomes) and their role in biological functions, *Neurochem. J.*, **17**, 547-559, <https://doi.org/10.1134/s1819712423040220>.
16. Baietti, M. F., Zhang, Z., Mortier, E., Melchior, A., Degeest, G., Geeraerts, A., Ivarsson, Y., Depoortere, F., Coomans, C., Vermeiren, E., Zimmermann, P., and David, G. (2012) Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes, *Nat. Cell Biol.*, **14**, 677-685, <https://doi.org/10.1038/ncb2502>.
17. Van Niel, G., Charrin, S., Simoes, S., Romao, M., Rochin, L., Saftig, P., Marks, M. S., Rubinstein, E., and Raposo, G. (2011) The tetraspanin CD63 regulates ESCRT-independent and -dependent endosomal sorting during melanogenesis, *Dev. Cell*, **21**, 708-721, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.08.019>.
18. Thom, S. R., Bhople, V. M., Yu, K., Huang, W., Kane, M. A., and Margolis, D. J. (2017) Neutrophil microparticle production and inflammasome activation by hyperglycemia due to cytoskeletal instability, *J. Biol. Chem.*, **292**, 18312-18324, <https://doi.org/10.1074/jbc.m117.802629>.
19. Menck, K., Sönmezer, C., Worst, T. S., Schulz, M., Dihazi, G. H., Streit, F., Erdmann, G., Kling, S., Boutros, M., Binder, C., and Gross, J. C. (2017) Neutral sphingomyelinases control extracellular vesicles budding from the plasma membrane, *J. Extracell. Vesicles*, **6**, 1378056, <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1378056>.
20. Trajkovic, K., Hsu, C., Chiantia, S., Rajendran, L., Wenzel, D., Wieland, F., Schwille, P., Brügger, B., and Simons, M. (2008) Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes, *Science*, **319**, 1244-1247, <https://doi.org/10.1126/science.1153124>.
21. Anand, S., Foot, N., Ang, C., Gembus, K. M., Keerthikumar, S., Adda, C. G., Mathivanan, S., and Kumar, S. (2018) Arrestin-domain containing protein 1 (Arrdc1) regulates the protein cargo and release of extracellular vesicles, *Proteomics*, **18**, e1800266, <https://doi.org/10.1002/pmic.201800266>.
22. Buschow, S. I., Liefhebber, J. M. P., Wubbolts, R., and Stoorvogel, W. (2005) Exosomes contain ubiquitinated proteins, *Blood Cells Mol. Dis.*, **35**, 398-403, <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2005.08.005>.
23. Stahl, P. D., and Raposo, G. (2019) Extracellular vesicles: exosomes and microvesicles, integrators of homeostasis, *Physiology*, **34**, 169-177, <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2018>.
24. Raposo, G., Nijman, H. W., Stoorvogel, W., Liejendekker, R., Harding, C. V., Melief, C. J., and Geuze, H. J. (1996) B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles, *J. Exp. Med.*, **183**, 1161-1172, <https://doi.org/10.1084/jem.183.3.1161>.
25. Yakovlev, A. A. (2023) Neuronal exosomes as a new signaling system, *Biochemistry (Moscow)*, **88**, 457-465, <https://doi.org/10.1134/s0006297923040028>.
26. Frühbeis, C., Kuo-Elsner, W. P., Müller, C., Barth, K., Peris, L., Tenzer, S., Möbius, W., Werner, H. B., Nave, K.-A., Fröhlich, D., and Krämer-Albers, E.-M. (2020) Oligodendrocytes support axonal transport and maintenance via exosome secretion, *PLOS Biol.*, **18**, e3000621, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000621>.
27. Chaudhuri, A. D., Dasgheyb, R. M., DeVine, L. R., Bi, H., Cole, R. N., and Haughey, N. J. (2019) Stimulus-dependent modifications in astrocyte-derived extracellular vesicle cargo regulate neuronal excitability, *Glia*, **68**, 128-144, <https://doi.org/10.1002/glia.23708>.
28. Chun, C., Smith, A. S. T., Kim, H., Kamenz, D. S., Lee, J. H., Lee, J. B., Mack, D. L., Bothwell, M., Clelland, C. D., and Kim, D.-H. (2021) Astrocyte-derived extracellular vesicles enhance the survival and electrophysiological function of human cortical neurons *in vitro*, *Biomaterials*, **271**, 120700, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120700>.
29. Patel, M. R., and Weaver, A. M. (2021) Astrocyte-derived small extracellular vesicles promote synapse formation via fibulin-2-mediated TGF- $\beta$  signaling, *Cell Rep.*, **34**, 108829, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108829>.
30. Lachenal, G., Pernet-Gallay, K., Chivet, M., Hemming, F. J., Belly, A., Bodon, G., Blot, B., Haase, G., Goldberg, Y., and Sadoul, R. (2011) Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic glutamatergic activity, *Mol. Cell. Neurosci.*, **46**, 409-418, <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2010.11.004>.
31. Schiera, G., Proia, P., Alberti, C., Mineo, M., Savettieri, G., and Di Liegro, I. (2007) Neurons produce FGF2 and VEGF and secrete them at least in part by shedding extracellular vesicles, *J. Cell. Mol. Med.*, **11**, 1384-1394, <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00100.x>.
32. Hayakawa, K., Esposito, E., Wang, X., Terasaki, Y., Liu, Y., Xing, C., Ji, X., and Lo, E. H. (2016) Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke, *Nature*, **535**, 551-555, <https://doi.org/10.1038/nature18928>.

33. Krämer-Albers, E., Bretz, N., Tenzer, S., Winterstein, C., Möbius, W., Berger, H., Nave, K., Schild, H., and Trotter, J. (2007) Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: Trophic support for axons? *Proteomics Clin. Appl.*, **1**, 1446-1461, <https://doi.org/10.1002/prca.200700522>.
34. Yakovlev, A. A. (2022) Neuroprotective effects of astrocyte extracellular vesicles in stroke, *Neurochem. J.*, **16**, 121-129, <https://doi.org/10.1134/s1819712422020143>.
35. Druzhkova, T. A., and Yakovlev, A. A. (2018) Exosome drug delivery through the blood-brain barrier: experimental approaches and potential applications, *Neurochem. J.*, **12**, 195-204, <https://doi.org/10.1134/s1819712418030030>.
36. Hoshino, A., Costa-Silva, B., Shen, T. L., Rodrigues, G., Hashimoto, A., Tesic Mark, M., Molina, H., Kohsaka, S., Di Giannatale, A., Ceder, S., Singh, S., Williams, C., Soplop, N., Uryu, K., Pharmed, L., King, T., Bojmar, L., Davies, A. E., Ararso, Y., Zhang, T., Zhang, H., Hernandez, J., Weiss, J. M., Dumont-Cole, V. D., Kramer, K., et al. (2015) Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis, *Nature*, **527**, 329-335, <https://doi.org/10.1038/nature15756>.
37. Peinado, H., Zhang, H., Matei, I. R., Costa-Silva, B., Hoshino, A., Rodrigues, G., Psaila, B., Kaplan, R. N., Bromberg, J. F., Kang, Y., Bissell, M. J., Cox, T. R., Giaccia, A. J., Erler, J. T., Hiratsuka, S., Ghajar, C. M., and Lyden, D. (2017) Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases, *Nat. Rev. Cancer*, **17**, 302-317, <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.6>.
38. Onkar, A., Khan, F., Goenka, A., Rajendran, R. L., Dmello, C., Hong, C. M., Mubin, N., Gangadaran, P., and Ahn, B.-C. (2024) Smart nanoscale extracellular vesicles in the brain: unveiling their biology, diagnostic potential, and therapeutic applications, *ACS Appl. Mater. Interf.*, **16**, 6709-6742, <https://doi.org/10.1021/acsami.3c16839>.
39. Basalova, N. A., Dzhaui, S. S., Yurshev, Yu. A., Primak, A. L., Efimenko, A. Yu., Tkachuk, V. A., and Karagyaur, M. N. (2023) State-of-the-art: the use of extracellular vesicles and preparations based on them for neuroprotection and stimulation of brain tissue regeneration after injury, *Neurochem. J.*, **17**, 560-570, <https://doi.org/10.1134/s1819712423040074>.
40. Перегуд Д. И., Баронец В. Ю., Теребилина Н. Н., Гуляева Н. В. (2023) Роль BDNF в нейропластичности при формировании зависимости от алкоголя, *Биохимия*, **88**, 491-507, <https://doi.org/10.31857/S0320972523030090>.
41. Speranza, L., di Porzio, U., Viggiano, D., de Donato, A., and Volpicelli, F. (2021) Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control, *Cells*, **10**, 735, <https://doi.org/10.3390/cells10040735>.
42. Hu, G., Liao, K., Niu, F., Yang, L., Dallon, B. W., Callen, S., Tian, C., Shu, J., Cui, J., Sun, Z., Lyubchenko, Y. L., Ka, M., Chen, X.-M., and Buch, S. (2018) Astrocyte EV-induced lincRNA-Cox2 regulates microglial phagocytosis: implications for morphine-mediated neurodegeneration, *Mol. Ther. Nucleic Acids*, **13**, 450-463, <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.09.019>.
43. Chivero, E. T., Dagur, R. S., Peeples, E. S., Sil, S., Liao, K., Ma, R., Chen, L., Gurumurthy, C. B., Buch, S., and Hu, G. (2021) Biogenesis, physiological functions and potential applications of extracellular vesicles in substance use disorders, *Cell. Mol. Life Sci.*, **78**, 4849-4865, <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03824-8>.
44. Dzyubenko, E., and Hermann, D. M. (2023) Role of glia and extracellular matrix in controlling neuroplasticity in the central nervous system, *Semin. Immunopathol.*, **45**, 377-387, <https://doi.org/10.1007/s00281-023-00989-1>.
45. Kim, S., and Son, Y. (2021) Astrocytes stimulate microglial proliferation and M2 polarization *in vitro* through crosstalk between astrocytes and microglia, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 8800, <https://doi.org/10.3390/ijms22168800>.
46. Assis-de-Lemos, G., Monteiro, J., Oliveira-Valença, V. M., Melo, G. A., Reis, R. A. de M., Rehen, S. K., Silveira, M. S., and Galina, A. (2021) Dopamine signaling impairs ROS modulation by mitochondrial hexokinase in human neural progenitor cells, *Biosci. Rep.*, **41**, BSR20211191, <https://doi.org/10.1042/BSR20211191>.
47. Hatoum, A. S., Colbert, S. M. C., Johnson, E. C., Huggett, S. B., Deak, J. D., Pathak, G. A., Jennings, M. V., Paul, S. E., Karcher, N. R., Hansen, I., Baranger, D. A. A., Edwards, A., Grotzinger, A. D., Substance Use Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Adkins, D. E., Adkins, A. E., Alanne-Kinnunen, M., Alexander, J. C., Aliev, F., Bacanu, S.-A., Batzler, A., Biernacka, J. M., Bierut, L. J., Bigdeli, T. B., Blagonravova, A., et al. (2023) Multivariate genome-wide association meta-analysis of over 1 million subjects identifies loci underlying multiple substance use disorders, *Nat. Mental Health*, **1**, 210-223, <https://doi.org/10.1038/s44220-023-00034-y>.
48. Abels, E. R., and Breakefield, X. O. (2016) Introduction to extracellular vesicles: biogenesis, RNA cargo selection, content, release, and uptake, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **36**, 301-312, <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0366-z>.
49. Shahjin, F., Guda, R. S., Schaal, V. L., Odegard, K., Clark, A., Gowen, A., Xiao, P., Lisco, S. J., Pendyala, G., and Yelamanchili, S. V. (2019) Brain-derived extracellular vesicle microRNA signatures associated with *in utero* and postnatal oxycodone exposure, *Cells*, **9**, 21, <https://doi.org/10.3390/cells9010021>.



50. Ben Maamar, M., Nilsson, E. E., and Skinner, M. K. (2021) Epigenetic transgenerational inheritance, gametogenesis and germline development, *Biol. Reprod.*, **105**, 570-592, <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab085>.
51. Lyu, Y., Kaddour, H., Kopcho, S., Panzner, T. D., Shouman, N., Kim, E.-Y., Martinson, J., McKay, H., Martinez-Maza, O., Margolick, J. B., Stapleton, J. T., and Okeoma, C. M. (2019) Human immunodeficiency virus (HIV) infection and use of illicit substances promote secretion of semen exosomes that enhance monocyte adhesion and induce actin reorganization and chemotactic migration, *Cells*, **8**, 1027, <https://doi.org/10.3390/cells8091027>.
52. Jarvis, R., Tamashiro-Orrego, A., Promes, V., Tu, L., Shi, J., and Yang, Y. (2020) Cocaine self-administration and extinction inversely alter neuron to glia exosomal dynamics in the nucleus accumbens, *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00581>.
53. Men, Y., Yelick, J., Jin, S., Tian, Y., Chiang, M. S. R., Higashimori, H., Brown, E., Jarvis, R., and Yang, Y. (2019) Exosome reporter mice reveal the involvement of exosomes in mediating neuron to astroglia communication in the CNS, *Nat. Commun.*, **10**, 4136, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11534-w>.
54. Babuta, M., Furi, I., Bala, S., Bukong, T. N., Lowe, P., Catalano, D., Calenda, C., Kodys, K., and Szabo, G. (2019) Dysregulated autophagy and lysosome function are linked to exosome production by micro-RNA 155 in alcoholic liver disease, *Hepatology*, **70**, 2123, <https://doi.org/10.1002/hep.30766>.
55. Crenshaw, B. J., Kumar, S., Bell, C. R., Jones, L. B., Williams, S. D., Saldanha, S. N., Joshi, S., Sahu, R., Sims, B., and Matthews, Q. L. (2019) Alcohol modulates the biogenesis and composition of microglia-derived exosomes, *Biology*, **8**, 25, <https://doi.org/10.3390/biology8020025>.
56. Koul, S., Schaal, V. L., Chand, S., Pittenger, S. T., Nanoth Vellichirammal, N., Kumar, V., Guda, C., Bevins, R. A., Yelamanchili, S. V., and Pendyala, G. (2020) Role of brain derived extracellular vesicles in decoding sex differences associated with nicotine self-administration, *Cells*, **9**, 1883, <https://doi.org/10.3390/cells9081883>.
57. Ma, R., Kutchy, N. A., Wang, Z., and Hu, G. (2023) Extracellular vesicle-mediated delivery of anti-miR-106b inhibits morphine-induced primary ciliogenesis in the brain, *Mol. Ther.*, **31**, 1332-1345, <https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2023.03.030>.
58. Ma, R., Kutchy, N. A., and Hu, G. (2021) Astrocyte-derived extracellular vesicle-mediated activation of primary ciliary signaling contributes to the development of morphine tolerance, *Biol. Psychiatry*, **90**, 575-585, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.06.009>.
59. Channer, B., Matt, S. M., Nickoloff-Bybel, E. A., Pappa, V., Agarwal, Y., Wickman, J., and Gaskill, P. J. (2023) Dopamine, immunity, and disease, *Pharmacol. Rev.*, **75**, 62-158, <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000618>.
60. Ibáñez, F., Montesinos, J., Ureña-Peralta, J. R., Guerri, C., and Pascual, M. (2019) TLR4 participates in the transmission of ethanol-induced neuroinflammation via astrocyte-derived extracellular vesicles, *J. Neuroinflamm.*, **16**, 136, <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1529-x>.
61. Periyasamy, P., Liao, K., Kook, Y. H., Niu, F., Callen, S. E., Guo, M.-L., and Buch, S. (2018) Cocaine-mediated down-regulation of miR-124 activates microglia by targeting KLF4 and TLR4 signaling, *Mol. Neurobiol.*, **55**, 3196-3210, <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0584-5>.
62. Chand, S., Gowen, A., Savine, M., Moore, D., Clark, A., Huynh, W., Wu, N., Odegaard, K., Weyrich, L., Bevins, R. A., Fox, H. S., Pendyala, G., and Yelamanchili, S. V. (2021) A comprehensive study to delineate the role of an extracellular vesicle-associated microRNA-29a in chronic methamphetamine use disorder, *J. Extracell. Vesicles*, **10**, e12177, <https://doi.org/10.1002/jev2.12177>.
63. Meng, Y., Ding, J., Li, C., Fan, H., He, Y., and Qiu, P. (2020) Transfer of pathological  $\alpha$ -synuclein from neurons to astrocytes via exosomes causes inflammatory responses after METH exposure, *Toxicol. Lett.*, **331**, 188-199, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.06.016>.
64. Kumar, A., Kim, S., Su, Y., Sharma, M., Kumar, P., Singh, S., Lee, J., Furdui, C. M., Singh, R., Hsu, F.-C., Kim, J., Whitlow, C. T., Nader, M. A., and Deep, G. (2021) Brain cell-derived exosomes in plasma serve as neurodegeneration biomarkers in male cynomolgus monkeys self-administering oxycodone, *EBioMedicine*, **63**, 103192, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103192>.
65. Sil, S., Singh, S., Chemparathy, D. T., Chivero, E. T., Gordon, L., and Buch, S. (2021) Astrocytes & astrocyte derived extracellular vesicles in morphine induced amyloidopathy: implications for cognitive deficits in opiate abusers, *Aging Disease*, **12**, 1389-1408, <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0406>.
66. Li, J. J., Wang, B., Kodali, M. C., Chen, C., Kim, E., Patters, B. J., Lan, L., Kumar, S., Wang, X., Yue, J., and Liao, F.-F. (2018) *In vivo* evidence for the contribution of peripheral circulating inflammatory exosomes to neuroinflammation, *J. Neuroinflamm.*, **15**, 8, <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1038-8>.
67. Caobi, A., Bonilla, J., Gomez, M., Andre, M., Yndart, A., Fernandez-Lima, F. A., Nair, M. P., and Raymond, A. D. (2023) HIV-1 and opiates modulate miRNA profiles in extracellular vesicles, *Front. Immunol.*, **14**, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259998>.

68. Mukherjee, S., Cabrera, M. A., Boyadjieva, N. I., Berger, G., Rousseau, B., and Sarkar, D. K. (2020) Alcohol increases exosome release from microglia to promote complement C1q-induced cellular death of proopiomelanocortin neurons in the hypothalamus in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders, *J. Neurosci.*, **40**, 7965-7979, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0284-20.2020>.
69. Kumar, S., Crenshaw, B. J., Williams, S. D., Bell, C. R., Matthews, Q. L., and Sims, B. (2021) Cocaine-specific effects on exosome biogenesis in microglial cells, *Neurochem. Res.*, **46**, 1006-1018, <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03231-2>.
70. Landfield, Q., Saito, M., Hashim, A., Canals-Baker, S., Sershen, H., Levy, E., and Saito, M. (2021) Cocaine induces sex-associated changes in lipid profiles of brain extracellular vesicles, *Neurochem. Res.*, **46**, 2909-2922, <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03395-x>.
71. Ibáñez, F., Ureña-Peralta, J. R., Costa-Alba, P., Torres, J.-L., Laso, F.-J., Marcos, M., Guerri, C., and Pascual, M. (2020) Circulating microRNAs in extracellular vesicles as potential biomarkers of alcohol-induced neuroinflammation in adolescence: gender differences, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 6730, <https://doi.org/10.3390/ijms21186730>.
72. Liu, Y., Li, J., Bu, H., Wang, H., Zhang, Y., Shen, Q., Li, M., Lu, Z., Rong, X., Zheng, D., and Peng, Y. (2021) Circular RNA expression alteration identifies a novel circulating biomarker in serum exosomal for detection of alcohol dependence, *Addict Biol.*, **26**, e13031, <https://doi.org/10.1111/adb.13031>.
73. Chen, F., Xu, Y., Shi, K., Zhang, Z., Xie, Z., Wu, H., Ma, Y., Zhou, Y., Chen, C., Yang, J., Wang, Y., Robbins, T. W., Wang, K., and Yu, J. (2022) Multi-omics study reveals associations among neurotransmitter, extracellular vesicle-derived microRNA and psychiatric comorbidities during heroin and methamphetamine withdrawal, *Biomed. Pharmacother.*, **155**, 113685, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113685>.
74. Chen, F., Zou, L., Dai, Y., Sun, J., Chen, C., Zhang, Y., Peng, Q., Zhang, Z., Xie, Z., Wu, H., Tian, W., Yu, X., Yu, J., and Wang, K. (2021) Prognostic plasma exosomal microRNA biomarkers in patients with substance use disorders presenting comorbid with anxiety and depression, *Sci. Rep.*, **11**, 6271, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84501-5>.
75. Kim, B., Tag, S. H., Kim, Y. S., Cho, S. N., and Im, H.-I. (2022) Circulating microRNA miR-137 as a stable biomarker for methamphetamine abstinence, *Psychopharmacology (Berl)*, **239**, 831-840, <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06074-z>.
76. Zhang, Z., Wu, H., Peng, Q., Xie, Z., Chen, F., Ma, Y., Zhang, Y., Zhou, Y., Yang, J., Chen, C., Li, S., Zhang, Y., Tian, W., Wang, Y., Xu, Y., Luo, H., Zhu, M., Kuang, Y.-Q., Yu, J., and Wang, K. (2021) Integration of molecular inflammatory interactome analyses reveals dynamics of circulating cytokines and extracellular vesicle long non-coding RNAs and mRNAs in heroin addicts during acute and protracted withdrawal, *Front. Immunol.*, **12**, 730300, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.730300>.
77. Ganesh, S., Lam, T. T., Garcia-Milian, R., Cyril D'Souza, D., Nairn, A. C., Elgert, K., Eitan, E., and Ranganathan, M. (2023) Peripheral signature of altered synaptic integrity in young onset cannabis use disorder: a proteomic study of circulating extracellular vesicles, *World J. Biol. Psychiatry*, **24**, 603-613, <https://doi.org/10.1080/15622975.2023.2197039>.
78. Kodidela, S., Wang, Y., Patters, B. J., Gong, Y., Sinha, N., Ranjit, S., Gerth, K., Haque, S., Cory, T., McArthur, C., Kumar, A., Wan, J. Y., and Kumar, S. (2020) Proteomic profiling of exosomes derived from plasma of HIV-infected alcohol drinkers and cigarette smokers, *J. Neuroimmune Pharmacol.*, **15**, 501-519, <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09853-2>.
79. Kodidela, S., Gerth, K., Sinha, N., Kumar, A., Kumar, P., and Kumar, S. (2020) Circulatory astrocyte and neuronal EVs as potential biomarkers of neurological dysfunction in HIV-infected subjects and alcohol/tobacco users, *Diagnostics*, **10**, 349, <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060349>.
80. Kodidela, S., Ranjit, S., Sinha, N., McArthur, C., Kumar, A., and Kumar, S. (2018) Cytokine profiling of exosomes derived from the plasma of HIV-infected alcohol drinkers and cigarette smokers, *PLoS One*, **13**, e0201144, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201144>.
81. Ezquer, F., Quintanilla, M. E., Morales, P., Santapau, D., Ezquer, M., Kogan, M. J., Salas-Huenuleo, E., Herrera-Marschitz, M., and Israel, Y. (2019) Intranasal delivery of mesenchymal stem cell-derived exosomes reduces oxidative stress and markedly inhibits ethanol consumption and post-deprivation relapse drinking, *Addict Biol.*, **24**, 994-1007, <https://doi.org/10.1111/adb.12675>.
82. Mellado, S., Cuesta, C. M., Montagud, S., Rodríguez-Arias, M., Moreno-Manzano, V., Guerri, C., and Pascual, M. (2023) Therapeutic role of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in neuroinflammation and cognitive dysfunctions induced by binge-like ethanol treatment in adolescent mice, *CNS Neurosci. Ther.*, **29**, 4018-4031, <https://doi.org/10.1111/cns.14326>.

## EXTRACELLULAR VESICLES AS PROMISING MARKERS OF ADDICTIVE DISORDERS

### Review

V. V. Severtsev<sup>1,2\*</sup>, M. A. Pavkina<sup>1</sup>, N. N. Ivanets<sup>1</sup>,  
M. A. Vinnikova<sup>1,3</sup>, and A. A. Yakovlev<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University  
of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),  
119048 Moscow, Russia; e-mail address: severtsevmed@gmail.com*

<sup>2</sup> *Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine  
of Federal Medical Biological Agency, 143007 Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Moscow Scientific and Practical Center of Narcology  
of Moscow Healthcare Department, 109390 Moscow, Russia*

<sup>4</sup> *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,  
117485 Moscow, Russia*

<sup>5</sup> *Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department  
115419 Moscow, Russia*

The studying the role and condition of small extracellular vesicles (sEV) in mental and addictive disorders is an extremely promising area. sEV contain proteins on the membrane that protect against destruction by their own immunity, and due to their size, they are able to cross the blood-brain barrier. These properties make it possible to consider sEV as potential biomarkers reflecting the processes occurring in the brain, and at the same time available for study in peripheral blood samples. Studies have shown that the amount, biogenesis and contents of sEVs change significantly when exposed to psychoactive substances both *in vitro* and *in vivo*. The results of the analysis of modern literature demonstrate the presence of numerous potential markers of addictive pathology among the loads carried by sEV, nevertheless, the real diagnostic significance of each of them requires to be studied. Many data indicate the effect of psychoactive substances on GTPases of the Rab family, Toll-like receptors, the complement system and cytokines. Also, in several studies, sex differences in sEV changes were found in response to substance exposure. Most studies indicate the involvement of sEV in the regulation of neuroinflammatory processes, interaction between glial cells and neurons, as well as between peripheral cells and cells of the central nervous system. The authors of the review formulated a hypothesis about the presence of two mechanisms-stages in which sEV is involved: “fast” – in response to the effects of substances, providing neuroplasticity, and “slow” – the result of impaired biogenesis of sEV and the appearance of aberrant vesicle variants.

**Keywords:** small extracellular vesicles, exosomes, biomarkers in psychiatry, addictology, fundamental mechanisms of addictive disorders, dependence syndrome