

## КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

УДК: 616-006.04-085:577.1

### ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Муратходжаева С.А., Рамзиддинов Ж.Ж., Жангаваров А.Ж.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

#### XULOSA

*Autoimmun kasalliklar surunkali kechuvchi, ijtimoiy va tibbiy jihatdan sezilarli yuklamaga ega bo'lgan turli xil patologiyalarning guruhidir. Zamonaviy davolash usullari doim ham barqaror remissiyani ta'minlay olmaydi va tizimli salbiy ta'sirlar xavfini keltirib chiqaradi. Mezenximal o'zak hujayralar (MSCs) kuchli immunomodulyator va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga ega bo'lib, bu ularni autoimmune holatlarni davolashda istiqbolli qiladi. So'nggi yillarda MSClarning xavfsizligi va samaradorligini baholovchi klinik sinovlar soni ortib bormoqda. To'plangan klinik ma'lumotlarni umumlashtirish va tanqidiy tahlil qilish MSClarning davolash salohiyatini baholash va kelajakdagi tadqiqotlar yo'nalishlarini belgilash uchun zarurdir.*

**Kalit so'zlar:** mezenximal o'zak hujayralar, autoimmun kasalliklar, hujayraviiy terapiya, immunomodulyatsiya, tizimli qizilyuguruk, revmatoidli artrit, qandli diabet.

#### ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) развиваются вследствие нарушения механизмов иммунологической толерантности, что приводит к ошибочной атаке иммунной системы на собственные ткани организма. Данный сбой проявляется гиперактивацией иммунных клеток, продукцией аутоантител и высвобождением множества провоспалительных факторов [5]. АИЗ подразделяются на органоспецифические (например, рассеянный склероз, РС) и системные (например, ревматоидный артрит, РА, и системная красная волчанка, СКВ). Этиология АИЗ многофакторна и сложна, включая потенциальное влияние факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и инфекций [53]. Ключевой патогенетической основой является дисбаланс между защитными реакциями хозяина и воспалительным ответом, обусловленный нарушением функций системы комплемента, дисрегуляцией цитокинов и избыточной активацией иммунокомпетентных клеток [57].

#### SUMMARY

*Autoimmune diseases constitute a heterogeneous group of pathologies characterized by a chronic progressive course and significant social and medical burden. Current therapies do not always ensure stable remission and are associated with the risk of systemic side effects. Mesenchymal stem cells (MSCs) possess pronounced immunomodulatory and anti-inflammatory properties, making them promising for the treatment of autoimmune conditions. In recent years, an increasing number of clinical trials have been conducted to assess the safety and efficacy of MSCs. Summarization and critical analysis of the accumulated clinical data are necessary to evaluate the therapeutic potential of MSCs and determine directions for further research.*

**Keywords:** mesenchymal stem cells, autoimmune diseases, cell therapy, immunomodulation, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus.

Генетическая предрасположенность играет существенную роль в развитии АИЗ. Носительство определенных вариантов генов, особенно в локусах главного комплекса гистосовместимости (МНС), ассоциировано с повышенным риском возникновения данных патологий [23]. Аномальная экспрессия любого класса молекул МНС может способствовать развитию АИЗ. Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA), кодируемые генами МНС, демонстрируют выраженную корреляцию с риском АИЗ. Различия в аминокислотных последовательностях различных субтипов HLA, ответственных за презентацию антигена, определяют индивидуальные различия в способности представлять экзогенные и эндогенные пептиды, что, в свою очередь, влияет на восприимчивость к конкретным АИЗ [8].

Современная стандартная терапия первой линии для пациентов с АИЗ включает глюкокортикоиды или традиционные базисные противоревматические препараты. Несмотря на эффективность у большинства

пациентов, длительное применение этих средств сопряжено с развитием нежелательных явлений. Кроме того, отмечается вариабельная чувствительность пораженных органов к различным иммуносупрессивным агентам. Биологические препараты, демонстрируя высокую эффективность, характеризуются риском аллергических реакций и тяжелых инфекций, а также высокой стоимостью, что ограничивает их применение. В связи с этими ограничениями существует насущная потребность в разработке новых терапевтических стратегий. Клеточная терапия с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК) представляет собой перспективное направление в лечении различных АИЗ.

Термин «МСК» обычно обозначает мезенхимальные стволовые/стромальные клетки. Согласно критериям Международного общества клеточной терапии (ISCT), МСК определяются как адгезивные популяции клеток, обладающие способностью к самообновлению и мультипотентной дифференцировке в различные типы зрелых клеток. Мезенхимальные стромальные клетки, культивируемые *in vitro*, часто применяются в исследованиях и клинике для поддержки регенерации тканей, хотя могут не обладать всеми свойствами истинных стволовых клеток [46]. Учитывая охват настоящего обзора механизмами действия как *in vitro*, так и *in vivo*, а также аспектами клеточной терапии, детализация этих определений опускается.

Источниками МСК служат костный мозг, жировая ткань, пуповина и другие ткани. МСК различного происхождения могут различаться по иммунофенотипу, пролиферативному потенциалу, способности к дифференцировке и профилю экспрессии генов. Тем не менее, они обладают общими фундаментальными свойствами: высокой способностью к самообновлению, мультипотентностью, выраженным репаративным потенциалом, способностью подавлять митоген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов *in vitro*, ускользать от иммунного надзора *in vivo* и участвовать в иммунорегуляции [4,34]. МСК ингибируют дифференцировку и пролиферацию эффекторных Т-клеток, В-клеток, натуральных киллеров (НК) и дендритных клеток (ДК) [24], а также модулируют иммунный ответ при хроническом воспалении путем регуляции рекрутирования и функций клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета [30,51]. Эти свойства потенциально снижают риск и тяжесть реакции отторжения трансплантата [23,41,53]. Основными механизмами терапевтического действия МСК при АИЗ, согласно современным данным, являются паракринная секреция и непосредственное межклеточное взаимодействие [8,12]

Современные исследования указывают на значимую роль дисрегуляции микро-РНК (миРНК) в патогенезе АИЗ [21]. Терапевтические эффекты МСК могут опосредоваться секрецией миРНК во внеклеточное пространство в составе липидных или липо-

протеиновых комплексов, таких как экстрацеллюлярные везикулы (ЭВ) и экзосомы. Взаимодействуя с клетками-мишенями, ЭВ и экзосомы способны модулировать их функции [25]. Биологическое воздействие экзосом на реципиентные клетки во многом определяется профилем содержащихся в них миРНК. В экзосомах, секретируемых МСК, идентифицированы специфические миРНК, обладающие выраженными иммуномодуляторными свойствами [35]. Однако молекулярные механизмы, посредством которых МСК регулируют циркулирующие миРНК, остаются недостаточно изученными. В совокупности перечисленные характеристики определяют значительный терапевтический потенциал МСК при АИЗ.

СКВ и РА относятся к числу наиболее изученных системных АИЗ, что подтверждается значительным объемом публикаций (более 8000 статей по СКВ и свыше 27 000 по РА в PubMed за 2020-2023 гг.). Типичными органоспецифическими АИЗ являются сахарный диабет 1 типа (СД1) и РС, также являющиеся предметом интенсивных исследований.

#### **Клинические исследования МСК при системной красной волчанке (СКВ)**

Системная красная волчанка представляет собой хроническое аутоиммунное расстройство, при котором нарушение регуляции иммунной системы приводит к поражению множества органов. Мезенхимальные стромальные клетки изучаются как терапевтический подход, обладающий способностью восстанавливать иммунную толерантность и уменьшать воспалительные процессы. Данные доклинических исследований указывают на то, что МСК опосредуют иммуномодуляторные эффекты, включая регуляцию ответов В- и Т-клеток, снижение уровня аутоантител и индукцию регуляторных иммунных клеток [22].

Перспективные результаты доклинических исследований на мышинных моделях СКВ послужили основанием для применения аллогенной трансплантации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (КМ-МСК) у четырех пациентов с СКВ, рефрактерной к терапии циклофосфамидом (ЦТФ) и глюкокортикоидами. У всех пациентов была достигнута стабильная ремиссия заболевания продолжительностью 12–18 месяцев с удовлетворительным контролем активности болезни, а также отмечено снижение альбуминурии и уровня сывороточных аутоантител. Эти данные стали первым свидетельством безопасности и эффективности аллогенной трансплантации КМ-МСК для лечения рефрактерной СКВ [42].

За последние пять лет было опубликовано ограниченное число клинических исследований по трансплантации стволовых клеток при СКВ. Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний (2022 г.) применения МСК при аутоиммунных заболеваниях включил многоцентровое клиническое исследование

с участием 40 пациентов с СКВ из четырех центров. Пациенты получали две внутривенные инфузии аллогенных МСК пупочного канатика (чМСК-ПК) с интервалом в 1 неделю [55]. По данным 12-месячного наблюдения, было зарегистрировано шесть не связанных с трансплантацией нежелательных явлений. Общая выживаемость после трансплантации составила 92,5%, а клинический ответ достигнут у 60% пациентов; серьезных нежелательных реакций не отмечено [48].

Долгосрочное наблюдение (до 6 лет) за девятью пациентами с рефрактерной СКВ, получившими две инфузии аллогенных чМСК-ПК, не выявило серьезных нежелательных явлений. Исключением стал один случай преходящего головокружения и ощущения жара через 5 минут после инфузии, быстро купировавшегося самостоятельно. Через 6 лет периферические показатели (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты) и функции печени оставались в пределах нормы. Онкомаркеры (АФП, РЭА, СА125, СА199) не были повышены. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности аллогенных чМСК-ПК у пациентов с СКВ [47].

Таким образом, МСК модулируют иммунную систему организма, снижая аутоиммунный ответ у пациентов с СКВ и способствуя восстановлению иммунной толерантности. Это минимизирует аутоагрессию и уменьшает повреждение органов и тканей. Однако для оценки потенциальных рисков, связанных с иммуносупрессивными свойствами МСК (развитие инфекций или опухолевых процессов), необходимы дальнейшие исследования.

#### **Клинические исследования МСК при ревматоидном артрите (РА)**

Ревматоидный артрит, хроническое аутоиммунное расстройство, проявляется воспалительным поражением и дегенерацией синовиальных суставов. Потенциал мезенхимальных стромальных клеток в лечении РА связан с их способностью модулировать иммунные реакции и способствовать регенерации тканей. Исследования указывают на то, что МСК опосредуют иммуносупрессивные эффекты, включая ингибирование пролиферации Т- и В-клеток, снижение синтеза провоспалительных цитокинов и индукцию популяции регуляторных Т-клеток [7].

Иммунорегуляторные свойства чМСК-ПК при РА были детально исследованы в доклинических моделях *in vitro* и *in vivo*. Данные клинического исследования, оценивающего эффект единичной инфузии чМСК-ПК у пациентов с РА, продемонстрировали увеличение количества клеток у лиц с умеренной активностью заболевания при отсутствии дозозимитирующих нежелательных явлений. В процессе и после лечения не зафиксировано инфузионных реакций, серьезных нежелательных реакций или значимых отклонений в биохимических и гематологических показателях сыворотки крови, что свидетельствует об отсутствии выраженной токсичности в течение 4

недель после введения [14,15,36].

Иранское клиническое исследование с участием 9 пациенток, получивших однократную инфузию аутологичных КМ-МСК, выявило значительное улучшение клинической симптоматики при рефрактерном РА. Осложнений или нежелательных явлений во время и после инфузии МСК не наблюдалось [9]. В последующем исследовании 13 пациентам с рефрактерным РА внутривенно вводили аутологичные КМ-МСК с последующим 12-месячным мониторингом иммунологического профиля. Полученные данные показали, что КМ-МСК существенно модулируют иммунную систему, в частности повышая сывороточный уровень ключевых цитокинов Тreg-клеток – IL-10 и TGF- $\beta$  [10].

В рамках открытого нерандомизированного исследования I/II фазы 15 пациентам с РА была проведена однократная внутривенная инфузия аутологичных адипозных МСК (МСК-ЖТ). Наблюдение осуществлялось на 4, 12, 26 и 52 неделе. Эффективность терапии оценивалась на основе критериев Американского колледжа ревматологии (ACR66/68), включая показатели количества припухших и болезненных суставов (S/TJC), а также по уровню – TNF- $\alpha$ , IL-6, С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). К концу 52-недельного наблюдения было зафиксировано клинически значимое снижение количества припухших и болезненных суставов, умеренное снижение уровня СРБ, тогда как показатели IL-6, TNF- $\alpha$  и СОЭ остались без существенных изменений. Отсутствие зарегистрированных серьезных побочных эффектов или рисков для безопасности указывает на то, что однократная инфузия аутологичных МСК-ЖТ является безопасной и может способствовать улучшению суставных симптомов у пациентов с ревматоидным артритом [45].

Таким образом, МСК обладают потенциалом для уменьшения симптомов РА посредством подавления функций провоспалительных клеток и усиления активности Т-регуляторных клеток. Однако современные исследования преимущественно сосредоточены на доклинических моделях, и терапевтическая эффективность МСК в клинической практике при РА требует дальнейшего изучения.

#### **Клинические исследования МСК при сахарном диабете 1 типа (СД1)**

Пилотное исследование включило 13 пациентов с недавно манифестировавшим СД1 (8 пациентов в группе 1; 5 пациентов в группе 2). Группа 1 получала МСК-ЖТ в дозе  $1 \times 10^6$  клеток/кг совместно с холекальциферолом (2000 МЕ/сутки) в течение 3 месяцев, тогда как группа 2 получала стандартную инсулинотерапию. Через 3 месяца серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Кратковременные нежелательные явления в группе 1 включали преходящую цефалгию (n=8), легкие местные реакции на инфузию (n=7), тахикардию (n=4) и абдоминальные спазмы (n=1). Значимых изменений уровня С-пептида

в динамике в обеих группах не выявлено. Пациенты, получавшие комбинацию МСК-ЖТ и холекальциферола, демонстрировали лучший гликемический контроль и сниженную потребность в инсулине по сравнению с группой стандартной терапии. Несмотря на малую выборку и короткий период наблюдения, данное пилотное исследование представляет собой важную предварительную оценку потенциала комбинированной терапии СД1 с использованием МСК-ЖТ и витамина D [1].

Предварительный отчет (2021 г.) о клиническом исследовании I фазы оценивал внутривенное введение плацентарных МСК (Пл-МСК) четырем подросткам с СД1. Мониторинг проводился еженедельно в первый месяц, ежемесячно в течение 6 месяцев и далее каждые 3 месяца до 1 года. За год наблюдения не зафиксировано серьезных нежелательных явлений, включая анафилактический шок или реакции гиперчувствительности. У двух пациентов отмечены эпизоды гипогликемии и признаки частичной ремиссии спустя 1 месяц после трансплантации. Исследование подтвердило краткосрочную безопасность трансплантации плацентарных МСК (Пл-МСК) у подростков с СД1, однако для оценки долгосрочной безопасности и эффективности требуются дальнейшие исследования [32].

Клиническое испытание по трансплантации КМ-МСК пациентам с впервые выявленным СД1 также продемонстрировало безопасность метода. В исследование были включены двадцать один пациент, которые методом случайной выборки были распределены на группы, получавшие либо МСК, либо плацебо. Каждому участнику было введено две дозы МСК, после чего проводилось наблюдение в течение не менее одного года. Полученные результаты продемонстрировали, что трансплантация МСК достоверно снижала частоту эпизодов гипогликемии, способствовала снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), изменяла профиль сыровоточных цитокинов с провоспалительного на противовоспалительный, увеличивала количество регуляторных Т-клеток в периферической крови, а также улучшала общее качество жизни пациентов [19].

Таким образом, клеточная терапия с использованием МСК продемонстрировала значительную перспективу и подтвердила профиль безопасности при лечении СД1. Ключевым аспектом является способность МСК не только к иммунорегуляции, но и к потенциальной дифференцировке в инсулин-продуцирующие клетки (ИПК), что может способствовать компенсации инсулиновой недостаточности у пациентов с СД1. Тем не менее, возможность отдаленных осложнений требует дальнейшего изучения, и перед широким внедрением в клиническую практику необходимо решение ряда проблем, связанных с безопасностью.

### **Клинические исследования МСК при рассеянном склерозе (РС)**

В одном из недавних клинических исследований была оценена безопасность и эффективность введения различных доз МСК, выделенных из пуповинной ткани (МСК-ПК), пациентам с рассеянным склерозом. Участники были разделены на две группы: группа А получила две интратекальные инъекции МСК-ПК, в то время как группа В – однократную. Через три месяца после лечения серьезных побочных эффектов зафиксировано не было. Спустя шесть месяцев в обеих группах наблюдалось значительное улучшение по шкале общей инвалидизации, при этом у пациентов из группы А отмечалось больше положительных изменений по сравнению с группой В [20].

Кроме того, МСК, дифференцированные в нейрональные прогениторные клетки (МСК-НПК), полученные из костного мозга и подвергшиеся *ex vivo* модификации, продемонстрировали терапевтический потенциал при РС. Согласно результатам рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы, применение МСК-НПК показало значимую эффективность у пациентов с прогрессирующей формой РС по сравнению с контрольной группой. Также было получено косвенное свидетельство нейропротективного действия на основе данных МРТ головного мозга, в частности – по изменениям объема коркового серого вещества [17].

Таким образом, трансплантация МСК способна подавлять воспалительные процессы и снижать степень демиелинизации в центральной нервной системе, что делает её перспективным направлением терапии РС. Этот метод характеризуется низкой частотой побочных эффектов, способен уменьшать выраженность симптомов заболевания, замедлять его прогрессирование и улучшать общее состояние пациентов. Следовательно, МСК-терапия может рассматриваться как потенциальная альтернатива существующим подходам к лечению рассеянного склероза.

### **Перспективы направления и ограничения**

Современные разработки включают применение внеклеточных везикул, секретируемых мезенхимальными стромальными клетками, которые продемонстрировали выраженное иммуномодулирующее действие при аутоиммунных патологиях. Способность ВВ модулировать воспалительные процессы и улучшать профиль безопасности в патологическом микроокружении открывает перспективы для новых терапевтических стратегий [50].

Переход от аутологичных к аллогенным источникам МСК способствовал развитию стандартизированных, готовых к применению клеточных продуктов, повышающих доступность терапии и её экономическую эффективность (Табл. 2). Перспективным направлением также является использование МСК, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК), для клинических целей [50].



Таблица 1

Регуляторная роль мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ)

АИЗ	Тип МСК	Целевые клетки	Механизм действие	Источник
Системная красная волчанка	КМ-МСК	Т-лимфоциты	Подавляют трансляцию Th0 в Th17 и Th1, способствуют трансляции Th0 в Th2	[27]
		В-лимфоциты	PDL-1 и PD-1 – ингибируют пролиферацию В-клеток	[3, 26, 52]
	чМСК-ПК	ДК	Подавляют секрецию IFN-γ, IL-12, IL-6, TNF-α и функцию ДК	[6, 13]
	Экзосомы из КМ-МСК	Макрофаги	Способствуют трансляции макрофагов M1 в макрофаги M2	[16, 31, 43]
Ревматоидный артрит	КМ-МСК	Т-лимфоциты	Повышают дифференцировку Т-регуляторных клеток и подавляют дифференцировку Th17	[33]
		В-лимфоциты	Подавляют пролиферацию В-клеток	[9, 29, 39, 58]
		ДК	Ингибируют созревание ДК	[37]
		ЕК-клетки	Ингибируют активацию и пролиферацию ЕК	[61]
	чМСК-ПК	Макрофаги	Способствуют трансляции макрофагов M1 в макрофаги M2	[44, 61, 59]
Сахарный диабет 1 типа	КМ-МСК	Т-лимфоциты	Способствуют трансляции Th1 и Th17 в Т-регуляторные клетки	[13, 36]
		В-лимфоциты	Подавляют активацию и пролиферацию В-клеток и способствуют пролиферации В-регуляторных клеток	[18, 40]
		ДК	Активируют противовоспалительный эффект и толерантность ДК	[40]
		ЕК-клетки	Ингибируют цитотоксический эффект ЕК	[40]
	чМСК-ПК	Макрофаги	Способствуют трансляции макрофагов M1 в макрофаги M2 и защищает β-клетки поджелудочной железы	[2, 38, 49, 54]
Рассеянный склероз	чМСК-ПК	Т-лимфоциты	Подавляют дифференцировку Th1 и Th17	[28, 56, 60]
	Экзосомы из КМ-МСК	В-лимфоциты	Уменьшают долю провоспалительных В-клеток и увеличивают долю В-регуляторных клеток	[56]
	Экзосомы из чМСК-ПК	Олигодендроциты	Способствуют дифференциации олигодендроцитов и усиливают экспрессию белка, связанного с миелином	[37]

Таблица 2

Сравнение аутологичных и аллогенных МСК

Параметр	Аутологичные МСК	Аллогенные МСК
Источник клеток	Собственные клетки пациента	Донорские клетки (пуповина, костный мозг, жировая ткань)
Иммунологическая совместимость	Высокая (полная)	Частичная или отсутствует
Риск отторжения	Минимальный	Умеренный (особенно при повторных введениях)
Скорость подготовки к терапии	Задержка из-за необходимости забора и культивирования	Высокая – терапия может быть начата быстро (off-the-shelf)
Клиническая безопасность (по данным РКИ)	Высокая (низкий риск реакций)	Хорошая, но требует иммунонаблюдения
Клиническая эффективность (начальная ремиссия)	Переменная, зависит от индивидуальных характеристик пациента	Стабильная в ранних фазах; требует верификации в РКИ
Стоимость производства	Высокая (индивидуальная подготовка и контроль)	Ниже за счёт стандартизации и масштабного производства
Доступность	Ограничена клиниками с условиями для выделения МСК	Широкая (может быть подготовлена заранее)

Несмотря на обнадеживающие результаты, терапия МСК пока остается экспериментальной и сталкивается с рядом существенных ограничений. Главная проблема заключается в недостатке масштабных рандомизированных контролируемых исследований, которые могли бы подтвердить её эффективность и безопасность. Кроме того, до сих пор не разработаны унифицированные протоколы культивирования, доставки и дозирования МСК, что затрудняет стан-

дартизацию лечения. Период наблюдения за пациентами, как правило, ограничивается несколькими месяцами или годом, что не позволяет оценить отдалённые последствия терапии.

Ещё одним препятствием является высокая стоимость клеточных продуктов и сложности, связанные с их транспортировкой и хранением. Серьёзные опасения вызывает долгосрочная безопасность метода, включая потенциальные риски инфекций, развития

опухолей и иммуносупрессии. При этом в научной литературе преобладают публикации с положительными результатами, тогда как данные о нейтральном или отрицательном эффекте терапии представлены недостаточно, что создаёт искажённое представление о её реальной эффективности.

Ключевой вызов заключается в стандартизации протоколов получения, характеристики и доставки МСК. Будущие исследования должны быть направлены на оптимизацию клеточной терапии, включая разработку унифицированных стандартов и проведение воспроизводимых клинических исследований для верификации её эффективности и безопасности [50].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мезенхимальные стромальные клетки представляют собой перспективное направление клеточной терапии аутоиммунных заболеваний благодаря их выраженным иммунорегуляторным свойствам и потенциалу к восстановлению поврежденных тканей. Предварительные клинические данные демонстрируют безопасность краткосрочного применения МСК и указывают на их способность снижать активность заболевания, улучшать клинико-лабораторные показатели и повышать качество жизни пациентов при

различных формах аутоиммунной патологии, включая как системные (СКВ, РА), так и органоспецифические (СД1, РС) заболевания.

Однако на данном этапе терапия МСК остаётся преимущественно экспериментальной. Основными ограничениями являются недостаток данных о долгосрочной безопасности, отсутствие стандартизированных протоколов лечения и ограниченное понимание молекулярных механизмов действия. Кроме того, высокая стоимость клеточных продуктов существенно снижает их доступность и ограничивает широкое клиническое внедрение.

Таким образом, дальнейшее развитие данного направления требует проведения масштабных рандомизированных контролируемых исследований, разработки единых стандартов применения и более глубокого изучения биологических основ действия МСК. Только при комплексном решении указанных проблем станет возможным интегрировать терапию МСК в клиническую практику и обеспечить её широкое применение при лечении аутоиммунных заболеваний.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.

УДК: 616.72-001.5:577.3

## ЭКЗОСОМЫ КАК МЕДИАТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ХРЯЩА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ ЧЕРЕЗ РЕГУЛЯЦИЮ МИКРООКРУЖЕНИЯ (ОБЗОР)

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Муратходжаева С.А., Рамзиддинов Ж.Ж., Жангаваров А.Ж.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

#### XULOSA

*Dolzarbligi. Bo 'g' imlarning degenerativ kasalliklari, ayniqsa osteoartrit, gialin tog'ayning cheklangan tiklanish imkoniyatlari va keng tarqalganligi tufayli global tibbiy-ijtimoiy muammo hisoblanadi. An'anaviy davolash usullari shikastlangan to'qimani to'liq tiklay olmaydi. Shu bois, regenerativ tibbiyotda turli hujayralar tomonidan ajratiladigan nanozarrachalar - ekzosomalar tez sur'atda oldingi o'ringa chiqmoqda. Ularning ta'sir mexanizmlarini o'rganish tog'ay to'qimasini tiklash uchun tamomila yangi, samarali va kaminvaziv davolash usullarini ishlab chiqishga yo'l ochadi.*

**Kalit so'zlar:** osteoartrit, ekzosomalar, tog'ay tiklanishi, mikroatrof-muhit, mezenximal o'zak hujayralar, tog'ay regeneratsiyasi.

#### ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА), являющийся наиболее распространенной патологией суставов в мире, характеризуется деградацией суставного хряща, форми-

#### SUMMARY

*Degenerative joint diseases, especially osteoarthritis, represent a global medical and social problem due to their high prevalence and limited regeneration capabilities of hyaline cartilage. Traditional treatment methods do not restore damaged tissue. In this context, exosomes – nanovesicles secreted by various cells – are rapidly coming to the forefront of regenerative medicine. Studying the mechanisms of their action opens the way to the development of fundamentally new, effective and minimally invasive therapeutic strategies for cartilage tissue restoration.*

**Keywords:** osteoarthritis, exosomes, cartilage restoration, cartilage microenvironment, mesenchymal stem cells, cartilage regeneration.

рованием остеофитов, субхондральным склерозом, а также воспалением и фиброзом синовиальной оболочки. Заболевание преимущественно поражает такие суставы, как тазобедренный, суставы кисти и