

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

коленный. Этот дегенеративный процесс приводит к функциональным ограничениям и нарушениям работы суставов. Существующие методы лечения ОА в основном направлены на облегчение симптомов и замедление дегенерации, но они не способны полностью остановить или обратить прогрессирование заболевания, что подчеркивает острую потребность в разработке инновационных и более эффективных терапевтических стратегий [13].

При ОА в хрящевой ткани и хондроцитах происходят сложные биомеханические изменения, включающие деструкцию хряща, механический стресс и модификацию состава хрящевого матрикса. Эти процессы опосредованы ключевыми агентами, такими как матрикс-деградирующие ферменты и провоспалительные цитокины [7]. В интактном суставном окружении хондроциты пребывают в покое, характеризующимся низкой метаболической активностью и контролируемым обменом компонентов матрикса. Однако при повреждении суставного хряща хондроциты активируя репаративный ответ, парадоксальным образом, могут усугублять воспалительные изменения. В результате скорость деградации матрикса начинает превышать синтетическую способность хондроцитов по образованию новых компонентов [1].

Повреждение суставного хряща или воспалительная реакция ускоряют дегенерацию сустава, что представляет собой значимое патологическое проявление ОА. Трудности репарации хрящевых дефектов связаны с отсутствием в полости сустава кровоснабжения, иннервации и лимфатической ткани, а также с гипоксическими условиями [9].

Клеточная терапия, ранее рассматривавшаяся как перспективный метод лечения, продемонстрировала определенную эффективность при внутрисуставном введении соответствующих клеток, например, мезенхимальных стромальных клеток (MSCs), показав способность уменьшать воспаление и купировать болевой синдром [11,57]. Однако клинические данные указывают на потенциальную непредсказуемость клеточных препаратов, ассоциированную с нежелательными явлениями, включая боль в суставе, отек и припухлость [42]. К ограничениям метода также относятся потеря трансплантированных клеток, их старение, апоптоз, гипертрофия, воспаление и некроз [2,43].

Экзосомы играют ключевую роль в механизмах межклеточной коммуникации, выступая важными посредниками в биологическом взаимодействии между клетками для регуляции множества физиологических процессов. Будучи значимыми сигнальными частицами, экзосомы опосредуют перенос белков, липидов и нуклеиновых кислот, внося существенный вклад в различные патофизиологические процессы, включая регенерацию тканей и иммунный надзор [53]. Благодаря своим multifunctional свойствам, экзосомы обладают значительным терапевти-

ческим потенциалом для модуляции хрящевого микроокружения и стимуляции репарации хряща при ОА.

Несмотря на прогресс в понимании молекулярных механизмов, посредством которых экзосомы способствуют регенерации хряща, вопрос о влиянии клеточного источника экзосом на эффективность восстановления хряща при ОА остается недостаточно изученным.

Внеклеточные везикулы и экзосомы

Внеклеточные везикулы (ВВ) представляют собой липидные мембранные структуры, секретируемые клетками во внеклеточное пространство. Их размер варьируется от 30 нм до 2000 нм, и они подразделяются на три основных типа: микровезикулы, экзосомы и апоптотические тельца. Содержание РНК в ВВ составляет приблизительно 0.1% от ее количества в клетках-предшественниках. ВВ оказывают влияние на биологические процессы посредством различных механизмов. Белки и биологически активные лигандные молекулы, присутствующие на поверхности везикул, взаимодействуют с рецепторами клеточной мембраны и опосредуют слияние мембран. В результате происходит высвобождение содержимого ВВ (включая транскрипционные факторы, онкогены, некодирующие РНК, мРНК и инфекционные частицы) в клетки-реципиенты, что приводит к модуляции их функций [3,28]. Среди внеклеточных везикул экзосомы являются наиболее изученным типом. Они секретируются всеми типами клеток и обнаруживаются в различных биологических жидкостях, таких как плазма крови, моча, слюна, лимфа и синовиальная жидкость [47].

Экзосомы реализуют свои специфические функции посредством межклеточной коммуникации, модулируя ключевые физиологические процессы, такие как развитие, пролиферация, дифференцировка и метаболизм клеток. Растущий объем исследований свидетельствует о значительном потенциале экзосом в области регенерации тканей, терапии различных заболеваний и обеспечения защитных эффектов в организме [5,44,50]. Особое значение экзосомы имеют при ортопедических дегенеративных патологиях, включая ОА, остеопороз и дегенерацию межпозвоночных дисков.

Методы выделения экзосом

Для выделения, изоляции и очистки экзосом применяется несколько методик, однако единые стандарты отсутствуют. Наиболее распространенные подходы включают: дифференциальное ультрацентрифугирование, центрифугирование в градиенте плотности, иммуноаффинное выделение с использованием магнитных частиц и эксклюзионную хроматографию (SEC) и коммерческие наборы (kit-based procedures).

Выбор метода базируется на уникальных физических и молекулярно-биологических характеристиках экзосом. Несмотря на разнообразие методов, каждый из них имеет определенные ограничения [34].

Дифференциальное ультрацентрифугирование использует разницу в размерах между экзосомами и другими компонентами супернатанта клеточной культуры для их разделения. Хотя данный метод считается «золотым стандартом» изоляции экзосом, он отличается высокой трудоемкостью, требует дорогостоящего оборудования и сопряжен с риском контаминации образца различными примесями (например, другими частицами, вирусами, липопротеиновыми частицами, белковыми комплексами) [56].

Центрифугирование в градиенте плотности основано на том, что разные типы везикул обладают различной плотностью и скоростью седиментации. Основные варианты метода используют среды OptiPrep или сахарозу. Метод требует применения среды, формирующей градиент плотности. Под действием высокой центробежной силы частицы в образце мигрируют с разной скоростью и останавливаются в слое раствора, соответствующем их собственной плотности [59].

Для повышения специфичности и направленности выделения экзосом применяется иммуноаффинное выделение на магнитных частицах [22]. Этот подход использует антитела для специфического распознавания и связывания мембранных белков экзосом (таких как CD9, CD63, CD81), что обеспечивает значительно более высокую чистоту по сравнению с методами, основанными только на физических свойствах [45].

Эксклюзионная хроматография разделяет экзосомы по молекулярной массе и размеру. В настоящее время она чаще применяется для удаления примесных белков и липидов из образцов экзосом [17]. Основное преимущество метода – сохранение биологической активности экзосом. К его недостаткам относятся необходимость дорогостоящего оборудования, длительность процесса и ограниченная пригодность для обработки больших объемов образца [18].

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток

Мезенхимальные стволовые клетки (MSCs), обладающие способностями к самообновлению и дифференцировке, представляют значительный интерес для терапии остеоартрита как ключевой компонент регенеративных подходов. Имеются данные о трансплантации MSCs, полученных из различных источников, включая костный мозг, жировую ткань, синовиальную оболочку, кровь и пуповину [6,8,16,40]. В отличие от традиционных методов клеточной трансплантации, внеклеточные везикулы предлагают более безопасную и перспективную стратегию для профилактики и лечения ОА. Современные исследования Nguyen et al., 2021 и Rizzo et al., 2023, все чаще свидетельствуют о том, что терапевтический эффект трансплантации стволовых клеток может в значительной степени опосредоваться действием их внеклеточных везикул [38,41]. Экзосомы, выделяемые стволовыми клетками, такими как MSCs, содер-

жат важные факторы роста и другие биологически активные молекулы, способствующие репарации и регенерации тканей, восстановительным процессам и межклеточной коммуникации [23]. В связи с этим изучение механизмов, посредством которых экзосомы MSCs модулируют хрящевую микросреду и стимулируют восстановление хряща, имеет ключевое значение.

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга

Экзосомы, секретируемые мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга (BM-MSCs), продемонстрировали способность стимулировать регенерацию хрящевой ткани. Этот эффект реализуется за счет усиления пролиферации и миграции хондроцитов, а также ингибирования их апоптоза. Основным механизмом данного действия является модуляция сигнального пути Wnt/ β -катенин [12,21,35,47].

Последующие исследования выявили ключевые молекулярные компоненты экзосом BM-MSC, ответственные за их репаративный потенциал. К ним относятся обогащенные микроРНК: miR-127-3p, miR-92a-3p, miR-140-3p, а также белки, ассоциированные с клеточной адгезией и восстановлением тканей.

Liu et al., 2018a и Wen et al., 2022, установили, что экзосомы BM-MSCs опосредуют свой эффект через длинную некодирующую РНК - KLF3-AS1, которая активирует путь PI3K/Akt/mTOR. Кроме того, экзосомы конкурентно поглощают miR-206, что приводит к усилению экспрессии GIT1. Совокупное действие этих механизмов стимулирует пролиферацию хондроцитов и подавляет их апоптоз, позиционируя KLF3-AS1 в качестве перспективной терапевтической мишени для восстановления суставного хряща [31,51].

Другое исследование Liu et al., 2018b показало, что экзосомы, полученные из BM-MSCs, предварительно обработанных децеллюляризованным внеклеточным матриксом (dECM), обладают повышенной экспрессией miR-3473b. Эта микроРНК опосредует защитное действие на хрящ через модуляцию пути PTEN/AKT [32].

Согласно исследованиям Xu et al., 2021, дополнительный механизм, реализуемый экзосомами BM-MSCs, заключается в ингибировании апоптоза хондроцитов путем воздействия на miR-326 с последующей модуляцией сигнальных путей, включающих гистондеацетилазу 3 (HDAC3), фактор транскрипции STAT1 и ядерный фактор каппа-В (NF- κ B)/p65 [54].

Значительный потенциал для лечения ОА очевиден благодаря высокой транспортной эффективности и разнообразным биологическим функциям, проявляемым экзосомами, высвобождаемыми BM-MSCs.

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани

Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (AD-MSCs) представляют значительный интерес для лечения повреждений суставного хряща благо-

даря относительной простоте получения и выраженному хондрогенному потенциалу. В зависимости от источника выделения их классифицируют на MSCs, полученные из интрапателлярного жирового тела и подкожной жировой клетчатки. Важно отметить, что AD-MSCs обладают более высокой хондрогенной способностью по сравнению с MSCs другого происхождения и проявляют устойчивость к воздействию воспалительных факторов, что обуславливает повышенное внимание исследователей [34].

Картогенин (KGN), известный как мощный стимулятор хондрогенной дифференцировки MSCs, эффективно усиливает этот процесс в синовиальных мезенхимальных стволовых клетках (SCSs) [54]. Сравнительные исследования Liu C. et al., 2020, показали, что экзосомы, выделенные из AD-MSCs, предварительно обработанных KGN, способствуют более выраженному формированию хондрогенного матрикса и снижению уровня его деградации *in vitro* и *in vivo* по сравнению с экзосомами BM-MSCs, что указывает на возможность повышения биоэффективности экзосомных препаратов с помощью таких хондрогенных индукторов [29].

Клеточная аутофагия – представляет собой механизм утилизации клеточных компонентов для поддержания биологического равновесия. Примечательно, что mTOR (механистическая мишень рапамицина)

выступает негативным регулятором аутофагии, и его ингибирование усиливает данный процесс, способствуя защите суставного хряща [4]. Ряд исследований Wu et al., 2019 и Meng et al., 2023, подтвердили способность экзосом стволовых клеток интрапателлярной жировой подушки оказывать хондропротекторное и репаративное действие. Этот эффект реализуется через модуляцию пути mTOR-аутофагия посредством miR-100-5p и индукцию аутофагии за счет таргетирования miR-429 на белок фасцикуляции и элонгации дзета-2 (FEZ2) [36,52].

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека

В области восстановления хрящевой ткани мезенхимальные стромальные клетки пупочного канатика (hUC-MSCs), продемонстрировали превосходство над AD-MSCs. Длинные некодирующие РНК (lncРНК), функционируя по принципу «молекулярных губок», способны связывать специфические miРНК, что приводит к подавлению экспрессии их генов-мишеней. Например, lncРНК H19, содержащаяся в экзосомах hUC-MSCs, поглощает miR-29b-3p, повышая уровни TGF-β1 и члена семейства SMAD3, а также ингибируя экспрессию гена FoxO3, что в конечном итоге способствует репарации и регенерации хряща [55].

Клинические применения экзосом при остеоартрите

Источник экзосом	Механизм действия (Ключевые Аспекты)	Клинический результат/наблюдение (у людей)	Ссылка
Экзосомы из AD-MSCs	Снижение провоспалительных маркеров (IL-6, NF-κB, TNF-α), повышение противовоспалительного цитокина IL-10; стимуляция пролиферации и миграции хондроцитов; увеличение miR-145 и miR-221	Значительное облегчение боли и улучшение функции суставов у пациентов с ОА.	Ogéus (2024) [39], Chen Zhao et al. (2020) [58]
Экзосомы из BM-MSCs	Усиление пролиферации хондроцитов, синтез ВКМ, подавление воспаления, облегчение боли; регуляция miR-135b (подавление Sp1, поляризация M2 макрофагов); активация пути Nrf2; регуляция circYAP1/miRNA-21; экспрессия lncRNA TUC339.	Улучшение состояния при ОА коленного сустава (в основном доклинические данные, но потенциал для человека подтвержден обзорами).	Wang et al. (2025) [49], Wang G, Li P, Liao B et al. (2023) [48]
Экзосомы из UC-MSCs	Снижение воспалительного ответа суставного хряща; способствование регенерации хряща; перенаправление поляризации макрофагов (M1→M2); снижение экспрессии IL-6, MMP13; повышение COL2A1; ингибирование MAPK4/NF-κB пути через miR-199a-3p.	Безопасность и определенная степень эффективности в клинических испытаниях; улучшение клинических показателей и данных МРТ; отсутствие нежелательных последствий.	Wang et al. (2025) [46] He, L. et al. (2020) [20]
Экзосомы из SF-MSCs	Улучшение функции суставов и снижение воспаления (на животных моделях).	В основном доклинические данные, но мета-анализ предполагает лучшие эффекты на восстановление хряща	Wang Z et al. (2025) [46]

Таблица представляет структурированный обзор последних клинических данных и наиболее перспективных доклинических исследований, подтверждающих потенциал экзосом в терапии остеоартрита.

Важно подчеркнуть, что, хотя многие механизмы действия были подтверждены в доклинических исследованиях, их прямое подтверждение в клини-

ческих испытаниях на людях все еще находится на ранних стадиях. В таблице выделены те результаты, которые явно упоминаются как наблюдаемые у людей, а также указан потенциал для клинического применения, подтвержденный обзорами и доклиническими данными.

Перспективы клинического применения экзосом при остеоартрите

Экзосомы представляют собой многообещающую бесклеточную терапевтическую стратегию для лечения ОА, предлагая мультимодальные эффекты, которые могут значительно улучшить состояние пациентов [4,33].

Мультимодальное действие: экзосомы обладают мощным противовоспалительным действием, стимулируют регенерацию хряща, модулируют иммунный ответ и ингибируют апоптоз хондроцитов [14].

Бесклеточная терапия: экзосомы, полученные из MSC, могут воспроизводить терапевтические преимущества самих MSC без рисков, связанных с прямой трансплантацией клеток, таких как иммуногенность, потенциальное образование опухолей или проблемы с выживаемостью клеток [37].

Ранние клинические успехи: недавние доклинические и ранние клинические исследования демонстрируют безопасность и предварительную эффективность экзосомной терапии у людей, особенно экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток пуповины и жировой ткани. Это подтверждает их потенциал в качестве новой терапевтической стратегии [15].

Облегчение боли: экзосомы продемонстрировали способность препятствовать передаче сигналов между хрящевыми и нервными клетками, что является потенциальным путем для облегчения боли у пациентов с ОА [19].

Проблемы клинического применения экзосом при остеоартрите

Несмотря на значительный прогресс и многообещающие результаты, экзосомная терапия при ОА сталкивается с рядом существенных вызовов, которые необходимо преодолеть для ее широкого клинического применения [24].

Стандартизация и контроль качества: отсутствие стандартизированных методов выделения, очистки, характеристики и контроля качества экзосом является серьезным препятствием.

Неполное понимание механизмов: необходимы более глубокие исследования для выявления всех ключевых молекулярных путей и взаимодействия эк-

зосом с клетками-реципиентами [25, 26].

Долгосрочные результаты и безопасность: необходимы более крупные, рандомизированные, контролируемые клинические испытания с длительным наблюдением для оценки устойчивости терапевтических эффектов и долгосрочной безопасности экзосомной терапии у пациентов с ОА [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор современных данных убедительно демонстрирует ключевую роль экзосом в патогенезе ОА и их значительный потенциал в качестве агентов восстановления хрящевой ткани. Будучи важнейшими медиаторами межклеточной коммуникации, экзосомы активно участвуют в регуляции ключевых процессов в микроокружении сустава, включая воспаление, аутофагию, жизнеспособность, дифференцировку и метаболизм хондроцитов, а также гомеостаз и деградацию внеклеточного матрикса. Особый интерес представляют специфические профили miRNAs, переносимые экзосомами при ОА, которые служат не только диагностическими маркерами, но и мощными регуляторами внутрисуставных процессов. Преимущества экзосом – улучшенное таргетирование, относительная стабильность, простота хранения и потенциально меньший риск осложнений по сравнению с клеточной терапией – делают их привлекательным объектом для разработки следующего поколения болезнь-модифицирующих препаратов для ОА.

Таким образом, экзосомы представляют собой многообещающую терапевтическую платформу. Дальнейшие исследования, направленные на углубленное изучение механизмов регуляции хрящевого микроокружения экзосомами, идентификацию и валидацию ключевых терапевтических miRNAs, а также оптимизацию методов получения и доставки экзосом, имеют решающее значение для реализации их потенциала в клинической практике для восстановления хряща и изменения естественного течения остеоартрита.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.