

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-052:616.1

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСОСОМ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Муратходжаева С.А., Рыскулов Ф.Т.,
Масаидова И.Б., Григорьянц К.Э., Хакимова Г.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Мақолада бўғимларнинг энг кенг тарқалган дегенератив касалликларидан бири бўлган остеоартритни (ОА) даволашда экзосомалардан фойдаланишга замонавий ёндашувлар кўриб чиқилган. Турли хужайралар, шу жумладан мезенхимал ўзак хужайралари (МЎХ) томонидан ажратиб чиқариладиган хужайра ташқарисидаги везикулалардан иборат экзосомалар яллигланишга қарши ва регенератив хусусиятларни намоён қилади. Ишда экзосомаларнинг таъсир механизми, уларнинг анъанавий даволаш усулларидан устунлиги, иммун реакциялар хавфини камайтириш ва хужайра трансплантацияси заруриятисиз тўқималарни регенерация қилиш қобилияти батафсил таҳлил қилинган. Остеоартритни даволашда экзосомаларнинг самарадорлигини тасдиқловчи клиникадан олдинги ва клиник тадқиқотлар натижалари кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: экзосомалар, остеоартрит, мезенхимал ўзак хужайралари, терапия, тоғай регенерацияси, яллигланишга қарши таъсир, хужайрадан ташқари везикулалар, клиник тадқиқотлар, даволаш, регенератив тиббиёт.

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных дегенеративных заболеваний суставов, поражающим миллионы людей по всему миру. Основные патогенетические механизмы включают воспаление, разрушение суставного хряща и remodelирование субхондральной кости. Несмотря на значительные успехи в лечении, большинство традиционных методов направлены на купирование симптомов заболевания, не затрагивая основные причины его развития [1].

Существующие методы лечения остеоартрита включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондропротекторы, инъекции гиалуроновой кислоты и физиотерапию. Однако эти методы направлены лишь на уменьшение симптомов, а не на остановку прогрессирования болезни. Более того, длительное использование НПВП может вызвать серьезные побочные эффекты, такие как гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения. Хирургические методы, включая эндопротезирова-

SUMMARY

The article discusses modern approaches to the use of exosomes in the treatment of osteoarthritis (OA), one of the most common degenerative joint diseases. Exosomes, which are extracellular vesicles secreted by various cells, including mesenchymal stem cells (MSCs), exhibit pronounced anti-inflammatory and regenerative properties. The paper analyzes in detail the mechanisms of action of exosomes, their advantages over traditional methods of treatment, such as reducing the risk of immune reactions and the ability to regenerate tissues without the need for cell transplantation. The results of preclinical and clinical studies confirming the effectiveness of exosomes in the treatment of osteoarthritis are considered.

Keywords: exosomes, osteoarthritis, mesenchymal stem cells, therapy, cartilage regeneration, anti-inflammatory effect, extracellular vesicles, clinical research, treatment, regenerative medicine.

ние суставов, рассматриваются как крайние меры и несут значительные риски, особенно для пожилых пациентов [1].

В последние годы особое внимание было уделено клеточным и молекулярным методам терапии, включая применение экзосом, которые демонстрируют высокую эффективность в восстановлении поврежденных тканей и подавлении воспалительных процессов [3].

Экзосомы: Биологическая основа и механизмы действия. Экзосомы – это небольшие внеклеточные везикулы диаметром 30-150 нм, выделяемые практически всеми клетками организма. Они играют важную роль в межклеточной коммуникации, транспортируя различные молекулы, такие как белки, липиды, микроРНК, мРНК и другие активные соединения, способствующие регенерации тканей и модуляции иммунного ответа. Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), проявляют выраженные противовоспалительные и

регенеративные свойства, что делает их перспективными кандидатами для терапии остеоартрита [3].

Экзосомы оказывают воздействие на клетки-мишени несколькими путями. Во-первых, они могут сливаться с клеточной мембраной, тем самым передавая внутриклеточные компоненты, такие как микроРНК и белки, непосредственно в клетку. Эти молекулы могут изменять экспрессию генов и влиять на функциональное состояние клетки. Например, экзосомы, выделяемые мезенхимальными стволовыми клетками, передают микроРНК, которые снижают воспаление и способствуют восстановлению тканей [3,12].

Во-вторых, экзосомы могут взаимодействовать с рецепторами на поверхности клеток, инициируя сигнальные каскады, которые запускают клеточные ответы, такие как пролиферация, выживание или апоптоз. Это особенно важно для клеток хряща при остеоартрите, где экзосомы могут стимулировать процессы регенерации и уменьшать воспаление в тканях сустава [12].

Традиционные методы лечения остеоартрита (ОА), такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), стероидные инъекции и хирургическое вмешательство, направлены на облегчение симптомов и временное снижение воспаления. Однако они не способны остановить или обратить дегенеративные изменения хряща. В этом контексте экзосомы представляют новый терапевтический подход, который воздействует на ключевые механизмы регенерации тканей и уменьшение воспаления [10].

Исследования показали, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), содержат микроРНК, белки и факторы роста, которые могут модулировать воспаление и стимулировать регенерацию тканей, поврежденных остеоартритом. Экзосомы способны защищать хрящевые клетки (хондроциты) от апоптоза (программируемой клеточной гибели) и стимулировать их пролиферацию, что приводит к восстановлению хрящевой ткани. Это значительно отличает экзосомную терапию от традиционных методов, которые воздействуют только на симптомы заболевания [7,10].

Дополнительное преимущество экзосом заключается в их меньшей иммуногенности, что делает их использование более безопасным по сравнению с применением стволовых клеток или донорских тканей. Это снижает риск осложнений и делает терапию доступной для более широкого круга пациентов [3].

Основные механизмы действия экзосом включают:

- *Противовоспалительный эффект.* Экзосомы ингибируют активацию макрофагов и других воспалительных клеток, снижая уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухолей- α (TNF- α).
- *Стимуляция регенерации хряща.* Экзосомы спо-

собствуют пролиферации и миграции хондроцитов, а также стимулируют синтез компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и агрекан.

- *Препятствие апоптозу.* Экзосомы защищают клетки от апоптоза, связанного с окислительным стрессом и воспалением, что способствует сохранению клеточной массы в суставе.

Преимущества экзосом перед традиционными методами лечения

Одним из ключевых преимуществ экзосом является их способность проникать в клетки и регулировать процессы внутри них, не вызывая иммунного ответа. В отличие от трансплантации стволовых клеток, применение экзосом не связано с риском опухолевого роста или формирования фиброза, поскольку экзосомы не содержат ядра и не могут делиться [13].

Другие важные преимущества включают:

- *Безопасность и минимальные побочные эффекты.* Экзосомы представляют собой естественные биологические молекулы, что снижает риск аллергических реакций или иммунного отторжения.

- *Легкость хранения и транспортировки.* Экзосомы могут быть получены, очищены и заморожены для длительного хранения без потери терапевтических свойств, что упрощает их использование в клинической практике.

- *Многогранность применения.* Экзосомы можно использовать как самостоятельное средство терапии, так и в комбинации с другими методами лечения, включая медикаментозную терапию, биологические препараты и физические методы воздействия.

Экзосомы, полученные из эмбриональных мезенхимальных стволовых клеток (ESC-MSCs). Значительное исследование 2017 года рассматривало роль экзосом, выделенных из эмбриональных мезенхимальных стволовых клеток (ESC-MSCs), для терапии остеоартрита. Учеными из Университета Чжэцзян в Китае были проведены исследования под руководством Yafei Wang и его коллег из медицинского факультета университета. В ходе эксперимента экзосомы из ESC-MSCs использовали для лечения мышцей с искусственно вызванной моделью остеоартрита, созданной путем дестабилизации медиального мениска (DMM) хирургическим путем [3,8].

Экзосомы вводились в суставы, и через восемь недель оценивалось состояние хряща. Результаты продемонстрировали, что экзосомы способствовали снижению разрушения и восстановлению хрящевой ткани. Они стимулировали синтез коллагена типа II, основного элемента хряща, и уменьшали активность фермента ADAMTS5, ответственного за его разрушение. Важно, что экзосомы снижали воспаление, вызванное интерлейкином-1 β (IL-1 β), что подтверждало их потенциал в регенеративной терапии остеоартрита. Эти результаты подчеркивают потенциал экзосом в восстановлении хряща и замедлении

прогрессирования заболевания [1,3].

Сравнение экзосом из жировой и костномозговой тканей. В 2021 году в Университете медицинских наук в Тебризе, Иран, под руководством Н. Fazaeli и N. Kalhor, было проведено исследование, в котором оценивалась эффективность экзосом, выделенных из жировой ткани (AD-MSCs) и костного мозга (BM-MSCs) для лечения остеоартрита. Модель ОА у мышей создавалась с помощью инъекций моноодацетата (МПА), который вызывает хроническое воспаление и разрушение хряща. Экзосомы из обеих тканей вводились в пораженные суставы, и через несколько недель оценивали восстановление хряща с помощью гистологического анализа и ПЦР в реальном времени для мониторинга генов, связанных с регенерацией хряща (коллаген типов I и II, агрекан и SOX9). Выяснилось, что экзосомы из костного мозга оказались более результативными: они вызвали более высокую экспрессию коллагена типа II и обеспечивали более целостную и гладкую поверхность хряща по сравнению с экзосомами из жировой ткани. Это подтверждает, что экзосомы из костного мозга могут быть предпочтительным выбором для безклеточной терапии остеоартрита [8,10].

Экзосомы, обогащенные miR-100-5p, из жировой подушки коленного сустава. Перспективным направлением исследований экзосом стало выделение экзосом из стволовых клеток жировой подушки коленного сустава (IPFP-MSCs), обогащенных микроРНК miR-100-5p. Данное исследование, проведенное в 2019 году Медицинским колледжем Ханчжоу под руководством Jiangyi Wu и Lin Chen, было направлено на изучение влияния miR-100-5p на регуляцию аутофагии и защиту хряща. Ввод экзосом в суставы мышей, страдающих остеоартритом, показал уменьшение разрушения хряща и улучшение походки. Эксперименты продемонстрировали, что экзосомы стимулировали аутофагию путем подавления сигнального пути mTOR, что способствовало поддержанию целостности клеток хряща и предотвращало их гибель. Эти результаты демонстрируют потенциальную роль экзосом IPFP-MSCs в защите и восстановлении хряща при остеоартрите [13].

Экзосомы как средство для доставки лекарств при остеоартрите. В 2020 году исследование под руководством Li Duan в Гонконгском университете было направлено на изучение использования экзосом для доставки лекарственных препаратов при остеоартрите. Экзосомы, выделенные из мезенхимальных стволовых клеток, изучались как потенциальные носители для доставки терапевтических молекул в пораженные суставы благодаря их малому размеру и биологической совместимости. Исследования на животных показали, что экзосомы, содержащие терапевтические молекулы, способны замедлить прогрессирование ОА, улучшить состояние хряща и уменьшить воспаление. Этот метод оказался особенно эффективен для лечения остеоартрита, так как

экзосомы могут проходить через барьеры внеклеточного матрикса и доставлять активные вещества непосредственно к целевым клеткам [5].

Исследование под руководством Стеллы Козенза, Максима Руиза, Карин Тупе, Кристиана Йоргенсена и Даниэль Ноэль, опубликованное в 2017 году в журнале Scientific Reports, посвящено защите суставной ткани с использованием экзосом и микрочастиц, выделенных из мезенхимальных стволовых клеток (BM-MSCs) [2]. В ходе экспериментов исследователи показали, что введение экзосом и микрочастиц в пораженные остеоартритом суставы мышей снижает разрушение хряща и кости, подавляет воспаление и поддерживает регенерацию клеток [4].

BM-MSC были изолированы из костного мозга мышей и культивировались в особых условиях для производства экзосом и микрочастиц. Для изоляции экзосом применялась ультрацентрифугация при 100,000g, что позволяло получить частицы, размер которых в среднем составлял 96 нм. Микрочастицы, в свою очередь, были более крупными, с размером в диапазоне от 150 до 600 нм. Экзосомы характеризовались специфическими маркерами CD9 и CD81, тогда как микрочастицы несли маркеры исходных клеток (CD29, CD44, Sca-1), что отличало их по происхождению и биологической роли [1].

В ходе экспериментов *in vitro* исследователи инкубировали ОА-подобные хондроциты мышей с экзосомами и микрочастицами, что привело к восстановлению уровня таких маркеров, как коллаген II и агрекан, которые критически важны для поддержания структуры и функций хрящевой ткани. Одновременно с этим наблюдалось снижение экспрессии катаболических маркеров, таких как MMP-13 и ADAMTS5, и воспалительных маркеров, включая iNOS, что свидетельствует о противовоспалительном и защитном воздействии EVs [8]. В условиях *in vivo* экзосомы и микрочастицы были введены в суставы мышей, и через несколько недель оценка структуры суставов с использованием лазерной микроскопии и микротомографии подтвердила, что EVs эффективно замедлили разрушение хряща и стимулировали восстановление суставных тканей [3].

Результаты этого исследования показали, что экзосомы и микрочастицы от BM-MSC имеют схожие терапевтические эффекты и защищают суставы от повреждений. В частности, наблюдалось улучшение структуры костной ткани, включая повышение объема кости (BV/TV) и уменьшение костных дефектов (BS/BV) по сравнению с контрольной группой. Экзосомы также оказались более эффективными в подавлении воспаления, снижая уровень TNF- α и увеличивая IL-10, что способствует переходу макрофагов в противовоспалительное состояние [2].

Ожидаемые перспективы и дальнейшие исследования. Несмотря на многообещающие результаты, требуется проведение дополнительных исследований для стандартизации дозирования и способов

доставки экзосом в суставы. Одним из ключевых направлений будущих исследований является изучение оптимальной концентрации экзосом для достижения максимального терапевтического эффекта при минимальных побочных реакциях. Также важным аспектом является разработка новых методов инкапсуляции экзосом, которые позволят продлить их действие в организме и повысить эффективность терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные исследования демонстрируют огромный потенциал экзосом для лечения остеоартрита. Экзосомы, выделенные из различных источников, таких как костный мозг, жировая ткань и эмбриональные стволовые клетки, оказывают мощный противовоспалительный и регенеративный эффект. Они могут восстанавливать поврежденную хрящевую ткань, замедлять прогрессирование остеоартрита и служить новыми эффективными транспортными средствами для доставки лекарств в пораженные суставы. Разработка клеточной терапии с использованием экзосом обещает стать новым этапом в лечении остеоартрита и других дегенеративных заболеваний суставов.

Применение экзосом для терапии остеоартрита представляет собой инновационный и перспективный метод, который может значительно улучшить качество жизни пациентов. Благодаря своим противовоспалительным и регенеративным свойствам экзосомы демонстрируют высокую эффективность в восстановлении хрящевой ткани и снижении симптомов остеоартрита. Будущие исследования в этой области могут открыть новые горизонты в лечении дегенеративных заболеваний суставов и других хронических воспалительных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019; 3(11-2):48-52
2. Cosenza, S., Ruiz, M., Toupet, K., Jorgensen, C., & Noël, D. (2017). Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. *Scientific Reports*, 7, 16214. doi:10.1038/s41598-017-15376-8. PMID: 29176667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5701135/>
3. Duan, L., Xu, X., Xu, L., Chen, H., Li, X., Alahdal, M., Xiao, Y., Liang, Y., & Xia, J. (2020). Exosome-mediated drug delivery for cell-free therapy of osteoarthritis. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0929867327666201118161232>
4. Fazaeli, H., Kalthor, N., Naserpour, L., Davoodi, F., Sheykhhasan, M., Hosseini, S. K. E., Rabiei, M., & Sheikholeslami, A. (2021). A Comparative Study on the Effect of Exosomes Secreted by Mesenchymal Stem Cells Derived from Adipose and Bone Marrow Tissues in the Treatment of Osteoarthritis-Induced Mouse Model. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9688138>
5. Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy. A review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 May 26;17:230. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9.
6. Gupta, A. (2023). StemOne™/Stempeucel®: CDSO Approved, Adult Human Bone Marrow-Derived, Cultured, Pooled, Allogenic Mesenchymal Stem Cells for Knee Osteoarthritis. *Biomedicine*, 11(11), 2894. Доступно по ссылке: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/11/2894/pdf>
7. Kim, G., Shon, O., Seo, M., Choi, Y., Park, W., & Lee, G. (2021). Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Their Therapeutic Potential for Osteoarthritis. *Biology*, 10(4), 285. <https://doi.org/10.3390/biology10040285>
8. Saba, E., Sandhu, M.A., & Pelagalli, A. (2024). Canine Mesenchymal Stromal Cell Exosomes: State-of-the-Art Characterization, Functional Analysis and Applications in Various Diseases. *Veterinary Sciences*, 11(5), 187. Доступно по ссылке: <https://www.mdpi.com/2306-7381/11/5/187/pdf>
9. Vadhan, A., Gupta, T., & Hsu, W.L. (2024). Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a Treatment Option for Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9149. Доступно по ссылке: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9149>
10. Vezina Audette R, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP, Laverty S. Inflammatory stimuli differentially modulate the transcription of paracrine signaling molecules of equine bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Aug; 21(8):1116-24. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.004. Epub 2013 May 14.
11. Wang, Y., Yu, D., Liu, Z., Zhou, F., Dai, J., Wu, B., Zhou, J., Heng, B., Zou, X., Ouyang, H., & Liu, H. (2017). Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix. *Stem Cell Research & Therapy*, 8. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0632-0>
12. Wu, J., Kuang, L., Chen, C., Yang, J., Zeng, W., Li, T., Chen, H., Huang, S., Fu, Z., Li, J., Liu, R., Ni, Z., & Chen, L. (2019). miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis. *Biomaterials*, 206, 87-100. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.03.022>
13. Zaiou M. circRNAs Signature as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarker for Diabetes Mellitus and Related Cardiovascular Complications. *Cells.* 2020 Mar 9;9(3):659. doi: 10.3390/cells9030659.