

Экзосомы – новое направление в лечении остеоартрита. Описательный обзор

Ли́ла А.М.^{1,2}, Кара́теев А.Е.¹, Алексе́ева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Зоткин Е.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Экзосома (ЭС) – окруженная двуслойной липидной мембраной везикула 30–100 нм, содержащая цитоплазму и биологически активные субстанции, такие как молекулы адгезии, ферменты, факторы роста, микроРНК. ЭС продуцируются различными типами клеток и участвуют в естественной регуляции широкого спектра процессов, требующих межклеточного взаимодействия (воспаление, инфекция, репарация и др.). Свойства и биологическая роль ЭС зависят от клеточного источника. ЭС, продуцируемые мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), могут оказывать выраженное позитивное действие при многих патологических состояниях, подавляя воспалительную реакцию, апоптоз, стимулируя регенерацию клеток, анаболические процессы и восстановление межклеточного матрикса после повреждения. В последние годы, после разработки методологии выделения, концентрации и модификации ЭС, эти частицы привлекают большой интерес в качестве терапевтического агента при широком круге заболеваний, в том числе при остеоартрите (ОА). Многие эксперты рассматривают ЭС как перспективную «бесклеточную альтернативу» клеточным технологиям, широко используемым при этом заболевании. Важным преимуществом ЭС, полученных из МСК, является низкая иммуногенность, что позволяет обсуждать возможность их аллогенного введения. В обзоре рассматриваются биологические свойства ЭС, способы их получения и биологической инженерии, результаты применения при моделировании ОА *in vitro* и на лабораторных моделях, первый опыт аллогенного использования в клинической практике.

Ключевые слова: экзосомы; мезенхимальные стволовые клетки; микроРНК; остеоартрит; лечение; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для цитирования: Ли́ла АМ, Кара́теев АЕ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Зоткин ЕГ. Экзосомы – новое направление в лечении остеоартрита. Описательный обзор. Современная ревматология. 2026;20(2):90–99. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-90-99>

Exosomes: a new approach in the treatment of osteoarthritis. Descriptive review

Lila A.M.^{1,2}, Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Zotkin E.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

An exosome (Exo) is a vesicle 30–100 nm in size surrounded by a lipid bilayer membrane and containing cytoplasm and biologically active substances such as adhesion molecules, enzymes, growth factors, and microRNAs. Exos are produced by various cell types and are involved in the natural regulation of a wide range of processes requiring intercellular interaction (inflammation, infection, repair, etc.). The properties and biological role of Exos depend on the cellular source. Exos produced by mesenchymal stem cells (MSCs) may exert pronounced beneficial effects in many conditions by suppressing inflammation and apoptosis and by stimulating cell regeneration, anabolic processes, and restoration of the extracellular matrix after injury. In recent years, following the development of methodologies for the isolation, concentration, and modification of Exos, these particles have attracted considerable interest as a therapeutic agent for a wide range of diseases, including osteoarthritis (OA). Many experts consider Exos a promising “cell-free alternative” to cell technologies widely used for this disease. An important advantage of MSC-derived Exos is low immunogenicity, which makes it possible to consider their allogeneic administration. This review discusses the biological properties of Exos, methods of their production and bioengineering, results of their use *in vitro* OA modeling and in laboratory models, and the first experience of allogeneic use in clinical practice.

Keywords: exosomes; mesenchymal stem cells; microRNA; osteoarthritis; treatment; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For citation: Líla AM, Karáteev AE, Алексе́ева LI, Таскина ЕА, Зоткин ЕГ. Exosomes: a new approach in the treatment of osteoarthritis. Descriptive review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(2):90–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-90-99>

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное хроническое прогрессирующее заболевание суставов, с которым связаны страдания, утрата функциональной способности и значительное снижение качества жизни миллионов людей [1, 2]. В настоящее время, по данным исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study, GBD), в мире насчитывается 595 млн пациентов с ОА, что составляет 7,6% общей популяции. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости: с 1990 по 2020 г. число больных ОА возросло на 132%, а, по прогнозам, к 2050 г. оно увеличится до 750 млн [3].

Эпидемия ОА вызывает все большую тревогу у представителей медицинской науки и организаторов здравоохранения [1–4]. Традиционно ОА воспринимается как возрастная патология, однако его дебют приходится на 40–60 лет, т. е. затрагивает наиболее социально активную группу населения, утрата здоровья которой создает серьезную проблему для государства и общества [5].

К сожалению, общепризнанная патогенетическая терапия ОА до настоящего времени не разработана [2]. В последние десятилетия для лечения этого заболевания предлагались различные «таргетные» препараты, такие как ингибиторы цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1 β (анакинра, канакинумаб) [6, 7], ИЛ6 (тоцилизумаб, олокизумаб) [8, 9], фактора некроза опухоли α – ФНО α (адалimumаб) [10]; ингибиторы липооксигеназы 5 (лекофелон) [11], фактора роста нервов – ФРН (танезумаб, фазинумаб) [12], Wnt-сигнального пути (лоресививинт) [13], ADAMTS5 (GLPG1972) [14], матриксных металлопротеиназ (ММП) [14]; рекомбинантный фактор роста фибробластов – ФРФ (сприфермин) [15]; бисфосфонаты [16] и стронция ранелат [17] и др. Тем не менее ни одно из этих средств по соотношению эффективности и безопасности не оказалось приемлемым для реальной клинической практики. Поэтому современная фармакотерапия ОА опирается на лекарства, которые вошли в практику 20–30 лет назад – нестероидные противовоспалительные препараты, болезнь-модифицирующие препараты при ОА (disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs), глюкокортикоиды (ГК) и препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) для внутрисуставного (в/с) введения [1–4]. Хотя эти лекарственные средства позволяют контролировать симптомы ОА, а некоторые из них (DMOADs и ГлК) и замедляют развитие структурных изменений, они не способны предотвратить клиническое и рентгенологическое прогрессирование болезни у подавляющего большинства пациентов в среднесрочной и отдаленной перспективе. Подтверждением этого является неуклонный рост числа ортопедических вмешательств, которые проводятся больным ОА [18, 19]. Так, по данным J.A. Dubin и соавт. [20], в США число операций тотального эндопротезирования (ТЭ) коленного сустава (КС) с 2010 по 2019 г. выросло на 11%, а ТЭ тазобедренного сустава с 2010 по 2014 г. – на 24%. Отсюда понятен интерес современной медицины к новым подходам для лечения ОА. Одним из перспективных методов, который был предложен для терапии этого заболевания, является применение экзосом (ЭС) [21, 22].

ЭС

ЭС – биологический объект клеточного происхождения, микровезикулы размером 30–100 нм, окруженные липидной клеточной мембраной и содержащие фрагмент цитоплазмы

с уникальным набором белков, липопротеинов, сложных углеводов, фрагментов РНК и ДНК. Плотная оболочка, включающая керамиды, сфингомиелин, фосфатидилсерин и другие липиды, устойчива к действию межклеточных липаз, что определяет возможность длительного сохранения ЭС в биологических жидкостях (плазма крови, лимфа, слюна, грудное молоко, моча). Белки клеточной адгезии (транспланины CD81, CD63, CD9) и белки-переносчики (ESCRT – эндосомальные сортировочные комплексы, необходимые для транспортировки, *ALIX* – связанный с апоптозом ген 2-взаимодействующий белок, *Tsg101* – ген предрасположенности к опухолям), а также гидролазы (ГТФ-азы RAB) позволяют ЭС сливаться с мембраной клеток-реципиентов для трансмембранного переноса биологических субстанций. ЭС тем самым являются наиболее эффективным передатчиком биологической информации, осуществляя «горизонтальную» регуляцию межклеточных взаимодействий, участвуя в процессах иммунной защиты, дифференцировки и репарации. Особое значение придается облигатному компоненту ЭС – белкам теплового шока (HSP60, 70, 90), регулирующим трехмерную укладку протеинов (фолдинг), и коротким некодирующим последовательностям РНК, осуществляющим контроль экспрессии различных генов – микроРНК, кольцевой РНК, транспортной РНК, малой интерферирующей РНК (siРНК) [23–25].

Источником ЭС могут быть разные клетки человеческого организма: макрофаги, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эндотелиоциты, нейроны, глиальные клетки, стволовые клетки, а также любые поврежденные или инфицированные (в частности, вирусами) высокодифференцированные клетки. В зависимости от происхождения ЭС могут выполнять разные биологические задачи [23–25]:

1. Участие в воспалительных процессах, активация внутриклеточных сигнальных путей – ВСП (NF- κ B/MAPK, JAK/STAT, IL-6/STAT-3/HIF-2 α , PI3K/Akt), отвечающих за образование инфламмосом и синтез цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления, поляризацию резидентных макрофагов и моноцитов в сторону M1-макрофагов и др.

2. Активация ВСП, вызывающих апоптоз (активация синтеза ММП, ADAMTS, катепсинов, процессов аутофагии, некроптоза, пироптоза, ферроптоза и др.), способствующих разрушению высокодифференцированных клеток и деградации межклеточного матрикса (МКМ).

3. Передача вирусной РНК и ДНК клеткам-мишеням при инфекциях.

4. Участие в росте и прогрессировании опухолей, стимуляция неоангиогенеза, таксис и дифференцировка опухоль-ассоциированных макрофагов и фибробластов.

5. Активация процессов адаптивной репарации за счет передачи клеткам-мишеням факторов роста и микроРНК, активирующих гены, ответственные за синтез структурных белков и протеогликанов; подавление воспаления и поляризация макрофагов в сторону дифференцировки противовоспалительных M2-клеток.

Соответственно, функция ЭС может быть как негативной (развитие атеросклероза, ОА, нейродегенеративных, инфекционных и онкологических заболеваний), так и позитивной (стимуляция репаративных процессов при повреждении различных органов и систем, торможение процессов клеточного старения) [23–25].

В последнее время резко возрос интерес к использованию ЭС для лечения ОА [21, 22]. Это связано с активным применением в комплексной терапии ОА так называемых клеточных препаратов – обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), стромально-васкулярной фракции (СВФ), аспирата костного мозга (АКМ), аутологичных хондроцитов и др., т. е. биологических субстанций, являющихся носителями факторов роста и мезенхимальных стволовых клеток (МСК). По современным представлениям, клеточные препараты способны подавлять воспаление и некробиоз, стимулировать естественные процессы репарации ткани [26–28]. ЭС, полученные из МСК, могут оказывать плюрипотентное благоприятное действие на структуры скелетно-мышечной системы, при этом низкая иммуногенность обеспечивает возможность их аллогенного применения [21, 22].

Поиск новых терапевтических подходов при ОА

ОА – заболевание скелетно-мышечной системы, в основе патогенеза которого лежит несоответствие между повреждением, вызванным механическим стрессом, и защитной реакцией макроорганизма. При ОА ответ макроорганизма на механический стресс сопровождается избыточной воспалительной реакцией и неадаптивной репарацией, т. е. дегенеративными процессами. Причиной этого являются возрастные изменения регуляции иммунной системы (инфламейджинг), метаболический синдром (ожирение, вызывающее системное воспаление за счет гиперпродукции адипокинов), биомеханические нарушения вследствие перенесенных ранее травм, дисбиоз, генетические особенности и др. [29–31].

Воспаление при ОА теряет естественную цикличность и приобретает хронический характер с преимущественной поляризацией резидентных макрофагов до М₁-клеток («агрессоров»), активацией Toll-подобных рецепторов последних при контакте с «молекулярным комплексом повреждения» (DAMP – продуктами клеточного распада), повышенным синтезом цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α и др.), хемокинов (CCL2, CXCL8, CCL3–5 и др.), привлечением и каскадной активацией моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, гиперпродукцией медиаторов воспаления – простагландина Е₂ (ПГЕ₂), лейкотриена В₄ (ЛТВ₄), ФРН и др. Воспаление при ОА становится фактором агрессии, а не адаптации, что проявляется цитотоксическими эффектами, стимуляцией ответственных за апоптоз ВСП, гиперпродукцией агрессивных протеолитических ферментов – катепсинов, ММП, ADAMTS [32, 33].

В условиях сохраняющегося воспаления и биомеханических нарушений продукция факторов роста не приводит к восстановлению нормального клеточного состава. Напротив, под влиянием избыточного образования трансформирующего фактора роста (ТФР), ФРФ и инсулиноподобного фактора роста возникает фиброзная ткань, содержащая иммунореактивные фибробластоподобные синовиоциты, под действием сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) – неогенез, под влиянием костных морфогенетических пептидов (BMPs) – формирование остеофигов, т. е. развиваются дегенеративные процессы, определяющие необратимые структурные изменения сустава [29–31].

Как было отмечено выше, многие эксперты считают одним из перспективных направлений лечения ОА применение клеточных препаратов. Предполагается, что их использование позволяет успешно контролировать воспалительный и реге-

неративный процессы при этом заболевании путем стимуляции естественных регуляторных механизмов [26–28]. В настоящее время накоплена серьезная доказательная база, подтверждающая эффективность при ОА клеточных препаратов – ОТП, СВФ, МСК различного происхождения. Например, согласно данным метаанализа 37 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ, n=5089), проведенного N. Gupta и соавт. [34], при наблюдении в течение 12 мес курс ОТП в виде монотерапии или в комбинации с ГлК оказался значительно эффективнее, чем применение ГК или ГлК. При сопоставлении с плацебо через год наблюдения динамика боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) по сравнению с исходным уровнем составила для ОТП + ГлК – -25,3, монотерапии ОТП – -19,5, ГлК + ГК – -10,8, ГлК – -6,2, ГК – -1,85. Хорошие результаты также были продемонстрированы при использовании МСК, полученных из жировой ткани или СВФ. Это подтверждают метаанализы [35, 36]. Имеются доказательства позитивного действия АКМ. Так, систематический обзор и метаанализ 27 РКИ (n=2396), проведенный I.K. Volia и соавт. [37], показал преимущество АКМ перед ГлК по динамике боли, индекса WOMAC и IKDC (International Knee Documentation Committee).

Однако эти методики не лишены серьезных недостатков, главным из которых является необходимость парентерального введения биологического материала, содержащего целые жизнеспособные клетки, которые несут чужеродные антигены, в том числе главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex, MHC). Это относится и к ОТП. Хотя данное средство представляет собой концентрат тромбоцитов (безядерных субклеточных объектов), технология производства предполагает сохранение в его составе большого числа лейкоцитов. Из-за риска тяжелых иммунных реакций при аллогенном введении клеточные препараты целесообразно использовать лишь как аутологичное средство. Это делает невозможным их стандартизацию (что крайне затрудняет объективную оценку эффективности) и определяет значительные колебания лечебного действия (например, оно закономерно ниже у пациентов старших возрастных групп). ЭС – новое направление регенеративной медицины, альтернатива клеточной терапии, обладающая достоинствами последней и лишенная ее недостатков [38, 39].

Источники ЭС и технологии их выделения

Как было отмечено выше, биологические эффекты ЭС определяются их источником. Поэтому для получения ЭС, способных оказывать благоприятное терапевтическое действие, используют МСК, играющие ключевую роль в репарации поврежденной ткани. Последние чаще всего получают из АКМ, богатого гемопоэтическими клетками (КМ-МСК), аспирата жировой ткани, СВФ (ЖТ-МСК) или ткани пупочного канатика (ПК-МСК). Показано, что все три типа ЭС (на основе КМ-МСК, ЖТ-МСК и ПК-МСК) обладают иммуносупрессивными и хондрогенными свойствами, способностью подавлять апоптоз и стимулировать регенерацию ткани сустава. Однако наибольший терапевтический потенциал большинство экспертов отмечает у ЭС, источником которых являются КМ-МСК и ПК-МСК [21, 22, 38, 39]. Так, J. Sankaranarayanan и соавт. [40] сравнили *in vitro* и *ex vivo* эффекты ЭС, полученных из всех трех источников. Их наличие подтверждалось выявлением характерных для этих внекле-

точных частиц антигенов (CD63, CD81 и ALIX) при проведении вестерн-блоттинга. Концентрация ЭС в каждом образце была примерно одинаковой — от 7×10^7 до $1,2 \times 10^8$ частиц/мл. На культуре хондроцитов была установлена способность ЭС подавлять индуцируемую ИЛ1 β активацию ВСП NF- κ B/MAPK, синтез ИЛ6, ФНО α , циклооксигеназы (ЦОГ) 2, ММП13 и каспазы 9, причем эффект был выше у частиц, полученных из КМ-МСК и ПК-МСК. Аналогично *in vitro* была показана способность ЭС активировать экспрессию генов, отвечающих за синтез агрекана (ACAN) и коллагена II типа (COL2A1), а также усиливать подвижность хондроцитов, причем эти эффекты были более выражены у ЭС из КМ-МСК. Анализ *ex vivo*, проведенный на образцах человеческого хряща, выявил способность ЭС из всех источников тормозить его разрушение и стимулировать регенерацию после введения ИЛ1 β . При этом лучший эффект демонстрировали ЭС на основе ЖТ-МСК и ПК-МСК.

Для получения ЭС разработаны различные технологии [41–43]. «Золотым стандартом» является ультрацентрифугирование (УЦФ) — метод, основанный на разделении взвешенных в жидкости объектов в зависимости от их плотности и размера. УЦФ отличают хорошая воспроизводимость и возможность масштабирования. Недостатком метода является риск сепарации сходного по размерам «балласта» — липосом, белковых и липидных комплексов. Кроме того, центробежная сила при высоких скоростях вращения может повреждать ЭС. Модификацией этого метода являются изопикническое УЦФ и зонально-скоростное УЦФ, которые позволяют получать более однородный и чистый биологический продукт [41, 44, 45].

Для выделения ЭС также применяется эксклюзивная хроматография («молекулярное сито») — метод, основанный на формировании в хроматографической колонке неподвижной пористой фазы из специального полимера, пропускающей лишь частицы заданного размера без их повреждения и загрязняющих примесей [41, 46].

Доступным и шадящим методом получения ЭС является преципитация с гидрофильными полимерами, такими как полиэтилен гликоль (ПЭГ). В настоящее время имеется большое число коммерческих наборов для преципитации ЭС. Однако здесь остается проблема контаминации осадка остатками ПЭГ, а также попадания в концентрат ЭС балластных частиц. Ассиметричное фракционирование частиц в потоке (AsFFFF4, AF4) — способ сепарации, при котором ультрафильтрация ЭС достигается при воздействии перпендикулярных потоков жидкости. Ультрафильтрация через микрофильтры (микропоры 20–200 нм) — еще одна методика, позволяющая максимально бережно получить ЭС заданного размера [41, 47, 48].

Большой интерес вызывает применение иммуноаффинной хроматографии для выделения ЭС по поверхностным маркерам — CD9, CD63, CD81, CD82, аннексинам. Захват частиц осуществляется с использованием микротитровых планшетов, аффинных колонок или магнитных шариков, высвобождение — путем применения хелатов Ca^{2+} , трис(2-карбоксиил) фосфина или дитиотреитола [41, 49]. Предложены разные модификации хроматографии, технологии ионного обмена на основе магнитных шариков, связывание ЭС хитозаном и микрочипами, акустическая, электрическая и центробежная микрофлюидика, сепарация химерными наноконструктами, концентрирование ЭС полимерными гранулами (Superabsorbent polymer, SAP) [41].

Вероятно, наиболее эффективным методом для создания однородных по числу и размеру частиц препаратов ЭС, свободных от потенциально токсичных примесей, может стать рациональное сочетание различных технологий («коктейльная стратегия») [41].

Подготовка ЭС

Для лечения ОА можно использовать нативные ЭС, полученные из МСК, которые сами по себе обеспечивают противовоспалительный и репаративный эффект [38].

Другим направлением применения ЭС является биологический инжиниринг — модификация частиц, обеспечивающая дополнительное или таргетное терапевтическое воздействие. Эти изменения могут носить эндогенный характер, когда объектом биоинженерного воздействия становится клетка — источник ЭС. Например, векторное внедрение в ее геном определенного олигонуклеотида обеспечивает продукцию полезных биологических субстанций (фермент, растворимый рецептор, моноклональное антитело, микроРНК), которые затем станут частью полезного «груза» ЭС [38, 50].

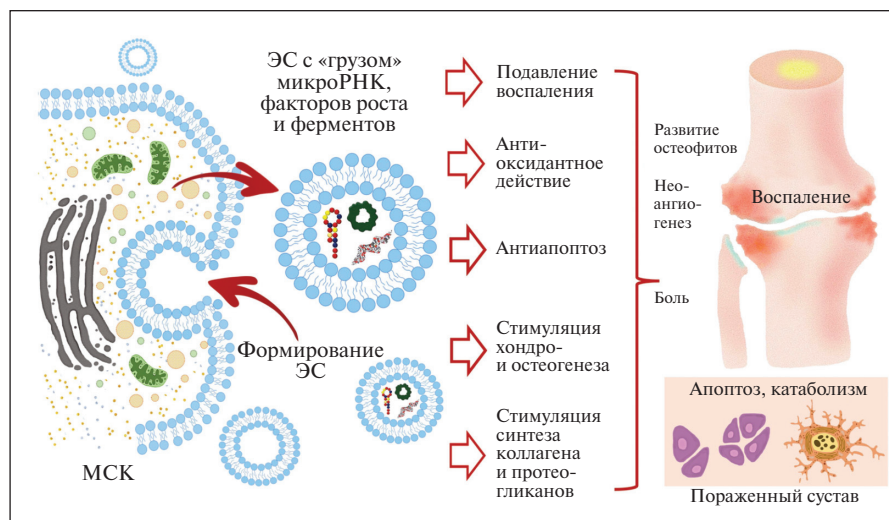
Экзогенный биологический инжиниринг предполагает модификацию самих ЭС: механическое повышение устойчивости и направленного действия при комбинации с гидрогелями и каркасными структурами (скаффолд); улучшение «сцепки» с клетками-мишенями и способности проникать в ткани (внедрение в липидный бислой хондроцит-аффинных белков, гидрофобных участков, носителей катионов); повышение «полезной нагрузки» ЭС. Последнее достигается при инкубации ЭС с терапевтическим агентом, созданием микропор, электрофорезом и фонофорезом. Имеется благоприятный опыт применения ЭС, «нагруженных» miR-140, картогенином, siРНК. Изучается возможность соединения ЭС и липосом, содержащих лекарственные препараты [38, 51–53].

Обоснование использования ЭС при ОА

Серьезный терапевтический потенциал ЭС при ОА демонстрирует большая серия исследований, выполненных на культурах клеток и биологических моделях. ЭС обеспечивают координацию межклеточного взаимодействия, направленную паракринную сигнализацию, активацию пролиферативной активности и дифференцировки МСК для ремоделирования хряща, субхондральной кости и связочного аппарата сустава (см. рисунок) [54–56].

ЭС выступают в роли таргетного переносчика факторов роста (ТФР, ФРФ, СЭФР и др.) и модуляторов экспрессии генов, ответственных за синтез макромолекул МКМ. Наибольший интерес вызывают содержащиеся в ЭС микроРНК (miR-140-3p, miR-216a-5, miR-135b, miR-214-3p, miR-140-5p, miR-155-5p и др.), способствующие дифференцировке хондробластов и активации анаболических процессов в хондроцитах, что определяет восстановление клеточных и внеклеточных компонентов суставного хряща [21, 38, 39].

Другим эффектом ЭС является создание благоприятного микроокружения для репарации поврежденной ткани за счет подавления локального воспаления и процессов апоптоза. ЭС снижают экспрессию гена ИЛ1 β , подавляют «сборку» инфламмосом, продукцию ИЛ6, ФНО α , интерферона (ИНФ) γ , ИЛ17, моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP1), блокируют ВСП Wnt/ β -катенин и RANKL/RANK, активность катепсинов, ММП3, ММП9 и ММП13, ADAMTS4 и



Терапевтический потенциал ЭС при ОА
Therapeutic potential of Exos in OA

ADAMTS5, смещают поляризацию макрофагов синовиальной оболочки в сторону противовоспалительного M2-фенотипа [21, 38, 39, 57]. ЭС также способны снижать синтез провоспалительных медиаторов (в том числе ПГЕ₂ и ЛТВ₄) и ускорять синтез противовоспалительных субстанций (ИЛ4, ИЛ10, резолвины). Тем самым создают условия для правильного хемотаксиса и фиксации МСК в области ремоделирования, эффективной дифференцировки клеток хряща и субхондральной кости, синтеза макромолекул гликозаминогликана и коллагена II типа [21, 38, 39, 58].

Одним из принципиальных механизмов позитивного действия ЭС при ОА является подавление синтеза свободных радикалов, активных форм кислорода (ROS) и перекисного окисления липидов – процессов, вызванных активированными клетками воспалительного ответа, а также гипоксией на фоне энергетического голода и катаболизма. Некоторые микроРНК, содержащиеся в ЭС, активируют гены, ответственные за синтез молекул естественной антиоксидантной системы клеток (ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза; антиоксиданты – убихинон, глутатион, полиненасыщенные жирные кислоты). Кроме того, микроРНК способны стимулировать «работу» митохондрий, помогая нормализации энергетического баланса и предупреждая тем самым гипоксическое повреждение клеточных структур [21, 38, 39]. Биологические эффекты ЭС, по данным исследований *in vitro* и на лабораторных моделях, представлены в таблице.

Введение экзогенных ЭС способствует восстановлению ткани сустава, препятствуя развитию таких дегенеративных процессов, как неоангиогенез и гетеротопическая оссификация.

Терапия ЭС обладает очевидным преимуществом по сравнению с другими клеточными методами – низкой иммуногенностью. В этом отношении особенно интересны ЭС, полученные из мультипотентных МСК – вартонова студня (ПК-МСК) [89, 90]. Низкая экспрессия генов молекул МНС класса I и отсутствие МНС класса II (HLA-DR) существенно снижают риск иммунного ответа реципиента. Важно, что на мембране МСК (соответственно, на производимых ими ЭС) не представлены молекулы костимуляции CD80 и CD86,

определяющие взаимодействие антигена, макрофагов и Т-лимфоцитов. Помимо этого, применение ЭС само по себе обеспечивает противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект. Таким образом, вероятность развития локального и системного иммунного воспаления после введения аллогенных ЭС представляется низкой. И если другие клеточные препараты, такие как ОТП, СВФ, АКМ, могут использоваться лишь для аутологичного введения (что накладывает серьезные ограничения и на их производство, и на оценку результатов применения), то аллогенные ЭС из ПК-МСК, которые доступны для синтеза в промышленном масштабе, могут рассматриваться как перспективное терапевтическое средство при ОА [91, 92].

Следует отметить, что биологический материал, полученный из вартонова студня, представляется многообещающим лечебным агентом. Это подтверждает систематический обзор В. J. Main и соавт. [93], оценивших результаты применения ПК-МСК в исследованиях на лабораторных животных: в 5 из них исследовалось повреждение хряща, в 3 – позвоночника, еще по 1 работе было посвящено лечению ОА и костоно-хрящевых дефектов. Во всех исследованиях ПК-МСК снижали воспаление и ускоряли репаративные процессы. Было также проведено исследование фазы I–II, в котором участвовали 20 женщин с остеопоротическими переломами позвоночника. Все пациентки получали лечение терипаратидом, при этом половине из них проведено интрамедуллярное, а через 7 дней внутривенное введение аллогенных МСК из вартонова студня (по 4×10^7 и 2×10^8 клеток). Через 12 мес в основной группе (получившей ПК-МСК) отмечены статистически значимое снижение боли (по ВАШ), улучшение функции (индекс Оствестри) и качества жизни (SF-36). Динамика маркеров костоно-хрящевой деструкции в исследуемых группах не различалась. Однако, хотя число нежелательных явлений (НЯ) в группах было примерно одинаковым, через 3 мес после введения ПК-МСК у 1 пациентки был выявлен рак поджелудочной железы [94].

Принципиальным достоинством ЭС, в отличие от содержащих целые МСК клеточных препаратов, является отсутствие риска неконтролируемой (клональной) пролиферации введенных клеток, способной привести к появлению новообразований [91, 92]. Относительная безопасность ЭС подтверждается систематическим обзором и метаанализом М. van Delen и соавт. [95]. Оценка результатов 21 клинического исследования (в 7 применяли аутологичные ЭС и в 14 – аллогенные; n=335), показала, что суммарная частота НЯ составила 4,4% (95% доверительный интервал, ДИ 0,7–22,2%), серьезных НЯ – 0,7% (95% ДИ 0,1–5,2%). При этом число серьезных НЯ для аллогенных ЭС оказалось ниже, чем для аутологичных: 0,5 и 2,0% соответственно.

Перспективность данного направления подтверждает большая серия преclinical исследований эффективности ЭС, полученных из МСК, при экспериментальном ОА. Так, Z. Wang и соавт. [96] провели метаанализ 28 работ, в которых

Биологические эффекты ЭС
Biological effects of Exos

Эффект	Механизм действия	Источники
Противовоспалительный	Подавление экспрессии гена ИЛ1 β и образования инфламмасом (NLRP3), генов, ответственных за синтез ИЛ6, ФНО α , ИНФ γ , ИЛ17, медиаторов воспаления – ЦОГ2, iNOS, повышение числа T _{рег} -лимфоцитов	N. Jiang и соавт., 2025 [59], A. Fotouhi и соавт., 2024 [60], T. Liu и соавт., 2024 [61], S. Wang и соавт., 2023 [62], M. Tofino-Vian и соавт., 2018 [63]
Поляризация макрофагов в направлении M ₂	Синтез противовоспалительных ИЛ4 и ИЛ10, снижение синтеза хемокина CCL2, регуляторное действие miR-26b-5p и miR-363, активация регуляторного пептида FOXC1, воздействие на ВСП TLR4/TRAF6/NF- κ B	Q. Liang и соавт., 2025 [64], Y. Qian и соавт., 2024 [65], W. Si и соавт., 2024 [66], H. Wang и соавт., 2024 [67], X. Shen и соавт., 2023 [68]
Снижение апоптоза	Блокада ВСП NF- κ B/MAPK, Wnt/ β -катенина и RANKL/RANK, снижение синтеза катепсинов, ММП3, 9 и 13, ADAMTS4 и 5, регуляторное действие miR-124-3p, miR-129-5p, miR-140-5p, miR-214-5p, miR-326, miR-338-3p, miR-361-5p	S. Qin и соавт., 2025 [69], H. Yang и соавт., 2024 [70], S. Dong и соавт., 2024 [71], H. Xu и B. Xu, 2021 [72], T. Lin и соавт., 2021 [73]
Репарация хрящевой и костной ткани	Активация генов <i>SOX9</i> и <i>COL2A1</i> , регуляторное действие miR-92a-3p, miR-216a-5, miR-135b, miR-214-3p, miR-140-5p, miR-148, miR-326, miR-574-3p, miR-199a-3p, miRNA-874-3p, активация ВСП CRIM1/BMPs	M. Lu и соавт., 2025 [74], J. Kang и соавт., 2025 [75], T. Yang и соавт., 2025 [76], L.Q. Chen и соавт., 2025 [77], Y. Wu и соавт., 2025 [78]
Стимуляция анаболических процессов	Активация анаболических генов <i>COL2A1</i> , <i>ACAN</i> , <i>SOX9</i> , ВСП TФPb1/Nrf2, регуляторное действие miR-125-5p, miR-155-5p, miR-1208	X. Wu и соавт., 2025 [79], K.L. Wong и соавт., 2025 [80], R. Zhou и соавт., 2024 [81], F.X. Zhang и соавт., 2024 [82], K. Jiang и соавт., 2021 [83]
Антиоксидантное действие	Активация ВСП PI3K-AKT-mTOR и гена супероксиддисмутазы (<i>SOD3</i>), пероксиредоксина (ген <i>PRDX1</i>), синтез NADPH, подавление оксидативного стресса, регуляторное действие miR-100-5p	Z. Li и соавт., 2024 [84], H. Cao и соавт., 2024 [85], X. Liu и соавт., 2024 [86], M.I. Guillen и соавт., 2021 [87], X. Li и соавт., 2021 [88]

изучалось лечебное действие ЭС на модели крыс с травмой КС. Согласно полученным данным, этот метод обеспечивал значимую регенерацию хряща (гистологическая оценка по Osteoarthritis Research Society International, OARSI; Mankin; International Cartilage Repair Society, ICRS). При этом отмечались четкие признаки повышения анаболической и противовоспалительной активности: увеличение синтеза коллагена II типа, агреккана и ИЛ10, снижение уровня ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ММП13 и др. Важно, что более выраженный эффект получен при использовании ЭС на основе ПК-МСК и синовиальной жидкости. Эти данные согласуются с результатами метаанализа 20 исследований в/с введения ЭС при ОА у лабораторных животных (n=400) [97]. В группах активной терапии наблюдались не только лучший симптоматический эффект, но и существенная положительная динамика гистологической картины поврежденного хряща.

ЭС: клинические исследования при ОА

Несмотря на большой интерес к использованию ЭС для лечения ОА, в настоящее время опыт их клинического применения ограничен единичными исследованиями. В литературе нам удалось найти лишь одно законченное клиническое испытание ЭС при ОА, проведенное в Китае Y. Wang и соавт. [98]. В этой работе сравнивались три дозы ЭС из ПК-МСК у 41 больного ОА с выраженной хронической болью. Препарат ЭС вводился в/с трижды с интервалом в 7 дней. При использовании всех трех доз ЭС отмечался хороший клинический ответ; при проведении магнитно-резонансной томографии определялись уменьшение выраженности синовита и явлений остеоита, а также тенденция к увеличению объема суставного хряща. Серьезных НЯ при оценке через 270 дней не выявлено.

На момент написания статьи в онлайн реестре Clinical-Trials.gov по запросу «exosomes» было найдено 476 зарегистрированных исследований, в 4 из которых изучается эффективность аллогенных ЭС при ОА КС. Это исследования фазы I, которые направлены прежде всего на изучение безопасности данного метода. Они являются открытыми с небольшим числом пациентов (планируется набор от 10 до 24 больных) [99].

Примером использования ЭС может служить наблюдение A.I. Figueroa-Valdes и соавт. [100]. Препарат ЭС был применен у женщины 56 лет с ОА КС II стадии по Kellgren–Lawrence, испытывавшей выраженную боль. Через 12 мес после в/с введения ЭС уровень боли по ВАШ снизился с 60 до 0 мм, индекс WOMAC – с 79,6 до 23. Не отмечено прогрессирования разрушения хряща и каких-либо серьезных местных и системных НЯ.

Заключение

Препараты ЭС – перспективный инструмент для лечения ОА. Их применение позволяет реализовать новый принцип терапии – целенаправленную регуляцию клеточных взаимодействий, обеспечивающую комплексный контроль воспаления, естественное восстановления хряща и субхондральной кости, подавление дегенеративных процессов. Данные большей серии лабораторных и преклинических исследований демонстрируют хороший терапевтический потенциал ЭС. Однако опыт применения ЭС у людей весьма ограничен. Требуется проведение качественно организованных клинических исследований для уточнения сравнительной эффективности и безопасности терапии ЭС при ОА.

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022;(2):65-76.
- Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kshevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;(2):65-76. (In Russ.).
2. Kloppenburg M, Namane M, Cicuttini F. Osteoarthritis. *Lancet*. 2025 Jan 4;405(10472):71-85. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02322-5.
3. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508-e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
4. Courties A, Kouki I, Soliman N, et al. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2024 Nov;32(11):1397-1404. doi: 10.1016/j.joca.2024.07.014.
5. Zhang BF, Liu L, Xu SL, Yang Z. Global, regional and national burden of knee osteoarthritis 1990-2021: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Arch Gerontol Geriatr*. 2025 Sep;136:105867. doi: 10.1016/j.archger.2025.105867.
6. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):344-52. doi: 10.1002/art.24096.
7. Schieker M, Conaghan PG, Mindeholm L, et al. Effects of Interleukin-1 Inhibition on Incident Hip and Knee Replacement: Exploratory Analyses From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 6;173(7):509-515. doi: 10.7326/M20-0527.
8. Richette P, Latourte A, Sellam J, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):349-355. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218547.
9. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Опыт применения олоклизумаба у пациентов с воспалительным фенотипом остеоартрита. *Современная ревматология*. 2024;18(3):14-24.
- Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Olokizumab in patients with inflammatory phenotype of osteoarthritis, treatment experience. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):14-24. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-14-24
10. Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, et al. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 4;14(5):R206. doi: 10.1186/ar4044.
11. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bias P, et al; Canadian Licofelone Study Group. Protective effects of licofelone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):938-47. doi: 10.1136/ard.2008.088732.
12. Cao Z, Zhou J, Long Z, et al. Targeting nerve growth factor, a new option for treatment of osteoarthritis: a network meta-analysis of comparative efficacy and safety with traditional drugs. *Aging (Albany NY)*. 2020 Dec 3;13(1):1051-1070. doi: 10.18632/aging.202232.
13. Tambiah J, Kennedy S, Swearingen C, et al. Impact of structural severity on outcomes in knee osteoarthritis: an analysis of data from phase 2 and phase 3 lorecivint clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 May 1;64(5):2583-2590. doi: 10.1093/rheumatology/keae610.
14. Malemud CJ. Inhibition of MMPs and ADAM/ADAMTS. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jul;165:33-40. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.033.
15. Li J, Wang X, Ruan G, et al. Sprifermin: a recombinant human fibroblast growth factor 18 for the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Sep;30(9):923-930. doi: 10.1080/13543784.2021.1972970.
16. Zhang X, Cai G, Jones G, Laslett LL. Intravenous bisphosphonates do not improve knee pain or bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2235-2242. doi: 10.1093/rheumatology/keab786.
17. Han W, Fan S, Bai X, Ding C. Strontium ranelate, a promising disease modifying osteoarthritis drug. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Mar;26(3):375-380. doi: 10.1080/13543784.2017.1283403.
18. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018 Nov 3;392(10158):1672-1682. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32344-4.
19. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018 Nov 3;392(10158):1662-1671. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31777-X.
20. Dubin JA, Bains SS, Hameed D, et al. Projected volume of primary total joint arthroplasty in the USA from 2019 to 2060. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2024 Jul;34(5):2663-2670. doi: 10.1007/s00590-024-03953-3.
21. Wang Z, Hu Z, Niu L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis based on rat model. *Front Pharmacol*. 2025 Jun 2;16:1588841. doi: 10.3389/fphar.2025.1588841.
22. Chen X, Tian B, Wang Y, et al. Potential and challenges of utilizing exosomes in osteoarthritis therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2025 Mar;55(3):43. doi: 10.3892/ijmm.2025.5484.
23. Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015 Feb;13(1):17-24. doi: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.
24. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*. 2019 Jun 20;88:487-514. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
25. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020 Feb 7;367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
26. Marenah M, Li J, Kumar A, Murrell W. Quality assurance and adverse event management in regenerative medicine for knee osteoarthritis: Current concepts. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Jan-Feb;10(1):53-58. doi: 10.1016/j.jcot.2018.09.005.
27. Ossendorff R, Walter SG, Schildberg FA, et al. Controversies in regenerative medicine: should knee joint osteoarthritis be treated with mesenchymal stromal cells? *Eur Cell Mater*. 2022 Mar 17;43:98-111. doi: 10.22203/eCM.v043a09.
28. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Jun 15;8(1):145. doi: 10.1186/s13287-017-0598-y.
29. Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Nov;14(11):674-681. doi: 10.1038/s41584-018-0073-x.
30. Ratneswaran A, Rockel JS, Kapoor M. Understanding osteoarthritis pathogenesis: a multiomics system-based approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Jan;32(1):80-91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000680.
31. Vincent TL. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3S):S36-S38. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.018.
32. Knights AJ, Redding SJ, Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Curr Opin Rheumatol*. 2023 Mar 1;35(2):128-134. doi: 10.1097/BOR.0000000000000923.
33. Gaigeard N, Cardon A, Le Goff B, et al. Unveiling the macrophage dynamics in osteoarthritic joints: From inflammation to therapeutic strategies. *Drug Discov Today*. 2024 Nov;29(11):104187. doi: 10.1016/j.drudis.2024.104187.
34. Gupta N, Khatri K, Lakhani A, et al. Long-term effectiveness of intra-articular injectables in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2025 Mar 3;20(1):227. doi: 10.1186/s13018-025-05574-w.

35. Yang Y, Lan Z, Yan J, et al. Effect of intra-knee injection of autologous adipose stem cells or mesenchymal vascular components on short-term outcomes in patients with knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2023 Aug 10;25(1):147. doi: 10.1186/s13075-023-03134-3.
36. Kim KI, Kim MS, Kim JH. Intra-articular Injection of Autologous Adipose-Derived Stem Cells or Stromal Vascular Fractions: Are They Effective for Patients With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2023 Mar;51(3):837-848. doi: 10.1177/03635465211053893.
37. Bolia IK, Bougioukli S, Hill WJ, et al. Clinical Efficacy of Bone Marrow Aspirate Concentrate Versus Stromal Vascular Fraction Injection in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2022 Apr;50(5):1451-1461. doi: 10.1177/03635465211014500.
38. Selvadoss A, Baby HM, Zhang H, Bajpayee AG. Harnessing exosomes for advanced osteoarthritis therapy. *Nanoscale.* 2024 Oct 24;16(41):19174-19191. doi: 10.1039/d4nr02792b.
39. Wang X, Xu L, Wu Z, et al. Exosomes of stem cells: a potential frontier in the treatment of osteoarthritis. *Precis Clin Med.* 2024 Nov 26;8(1):pbae032. doi: 10.1093/pcmedi/pbae032.
40. Sankaranarayanan J, Kim HK, Kang JY, et al. Comparative Efficacy of Exosomes Derived from Different Mesenchymal Stem Cell Sources in Osteoarthritis Models: An In Vitro and Ex Vivo Analysis. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 6;26(12):5447. doi: 10.3390/ijms26125447.
41. Jia Y, Yu L, Ma T, et al. Small extracellular vesicles isolation and separation: Current techniques, pending questions and clinical applications. *Theranostics.* 2022 Sep 6;12(15):6548-6575. doi: 10.7150/thno.74305.
42. Wang Y, Yuan S, Zhou L, et al. Cutting-Edge Progress in the Acquisition, Modification and Therapeutic Applications of Exosomes for Drug Delivery. *Int J Nanomedicine.* 2025 Apr 18;20:5059-5080. doi: 10.2147/IJN.S516840.
43. Yang D, Zhang W, Zhang H, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation – efforts for efficient exosome-based theranostics. *Theranostics.* 2020 Feb 19;10(8):3684-3707. doi: 10.7150/thno.41580.
44. Coughlan C, Bruce KD, Burgoyne O, et al. Exosome Isolation by Ultracentrifugation and Precipitation and Techniques for Downstream Analyses. *Curr Protoc Cell Biol.* 2020 Sep;88(1):e110. doi: 10.1002/cpcb.110.
45. Takov K, Yellon DM, Davidson SM. Comparison of small extracellular vesicles isolated from plasma by ultracentrifugation or size-exclusion chromatography: yield, purity and functional potential. *J Extracell Vesicles.* 2018 Dec 28;8(1):1560809. doi: 10.1080/20013078.2018.1560809. eCollection 2019.
46. Mol EA, Goumans MJ, Doevendans PA, et al. Higher functionality of extracellular vesicles isolated using size-exclusion chromatography compared to ultracentrifugation. *Nanomedicine.* 2017 Aug;13(6):2061-2065. doi: 10.1016/j.nano.2017.03.011.
47. Soares Martins T, Catita J, Martins Rosa I, et al. Exosome isolation from distinct biofluids using precipitation and column-based approaches. *PLoS One.* 2018 Jun 11;13(6):e0198820. doi: 10.1371/journal.pone.0198820.
48. Zhang H, Freitas D, Kim HS, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. *Nat Cell Biol.* 2018 Mar;20(3):332-343. doi: 10.1038/s41556-018-0040-4.
49. Alzhrani GN, Alanazi ST, Alsharif SY, et al. Exosomes: Isolation, characterization, and biomedical applications. *Cell Biol Int.* 2021 Sep;45(9):1807-1831. doi: 10.1002/cbin.11620.
50. Liang Y, Duan L, Lu J, Xia J. Engineering exosomes for targeted drug delivery. *Theranostics.* 2021 Jan 1;11(7):3183-3195. doi: 10.7150/thno.52570.
51. de Abreu RC, Ramos CV, Becher C, et al. Exogenous loading of miRNAs into small extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2021 Aug;10(10):e12111. doi: 10.1002/jev2.12111.
52. Lu Y, Mai Z, Cui L, Zhao X. Engineering exosomes and biomaterial-assisted exosomes as therapeutic carriers for bone regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2023 Mar 29;14(1):55. doi: 10.1186/s13287-023-03275-x.
53. Mondal J, Pillarisetti S, Junnuthula V, et al. Hybrid exosomes, exosome-like nanovesicles and engineered exosomes for therapeutic applications. *J Control Release.* 2023 Jan;353:1127-1149. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.12.027.
54. Ye QY, Cui Y, Wang HY, et al. Exosomal communication: a pivotal regulator of bone homeostasis and a potential therapeutic target. *Front Pharmacol.* 2024 Dec 23;15:1516125. doi: 10.3389/fphar.2024.1516125.
55. Yang Z, Deng Z, Gao W, et al. Research progress on exosomes from different sources in osteoarthritis and cartilage injury. *J Orthop Surg Res.* 2025 Jun 11;20(1):582. doi: 10.1186/s13018-025-06000-x.
56. Han S, Kim SW. Systemic aging delay and anti-aging therapy using allogeneic stem cells. *Korean J Fam Med.* 2025;46(3):127-136. doi: 10.4082/kjfm.25.0080.
57. Huang C, Xiao Y, Qing L, et al. Exosomal non-coding RNAs in the regulation of bone metabolism homeostasis: Molecular mechanism and therapeutic potential. *Heliyon.* 2025 Jan 11;11(2):e41632. doi: 10.1016/j.heliyon.2025.e41632.
58. Vadhan A, Gupta T, Hsu WL. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a Treatment Option for Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 23;25(17):9149. doi: 10.3390/ijms
- 25179149.
59. Jiang N, Yang S, Sun Y, et al. The effect of exosomes from canine bone mesenchymal stem cells on IL-1-mediated inflammatory responses in chondrocytes. *Cytotechnology.* 2025 Feb;77(1):27. doi: 10.1007/s10616-024-00685-4.
60. Fotouhi A, Hosseini M, Aghebati-Maleki A, et al. The Impact of Wharton's Jelly-derived Exosomes on the Production of Inflammatory Mediators from HIG-82 Synoviocytes. *Iran J Immunol.* 2024 Sep 22;21(3):243-254. doi: 10.22034/iji.2024.101823.2760.
61. Liu T, Ran C, Zhao D, et al. Mesenchymal stem cells and their exosomes mitigate osteoarthritis by restoring the balance between proinflammatory Tefs and Tregs. *Front Aging.* 2024 Nov 19;5:1509014. doi: 10.3389/fragi.2024.1509014.
62. Wang S, Jiang W, Lv S, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomes exert anti-inflammatory effects on osteoarthritis chondrocytes. *Aging (Albany NY).* 2023 Sep 18;15(18):9544-9560. doi: 10.18632/aging.205034.
63. Tofino-Vian M, Guillen MI, Perez Del Caz MD, et al. Microvesicles from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells as a New Protective Strategy in Osteoarthritic Chondrocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(1):11-25. doi: 10.1159/000489739.
64. Liang Q, Ding Q, Zhao L, et al. USP15-modified ADMSCs-Exo alleviates chondrocyte damage and effectively relieved osteoarthritis by inducing M2 polarization of macrophages through deubiquitinating FOXC1. *J Orthop Surg Res.* 2025 Apr 2;20(1):336. doi: 10.1186/s13018-025-05742-y.
65. Qian Y, Chu G, Zhang L, et al. M2 macrophage-derived exosomal miR-26b-5p regulates macrophage polarization and chondrocyte hypertrophy by targeting TLR3 and COL10A1 to alleviate osteoarthritis. *J Nanobiotechnology.* 2024 Feb 19;22(1):72. doi: 10.1186/s12951-024-02336-4.
66. Si W, Wei H, Chen W, et al. Exosomal microRNA-363 mediates the destructive effect of M1 macrophages on chondrocytes by repressing G3BP2. *Exp Cell Res.* 2024 Oct 1;442(2):114276. doi: 10.1016/j.yexcr.2024.114276.
67. Wang H, Zhang Y, Zhang C, et al. Exosomes derived from miR-146a-overexpressing fibroblast-like synoviocytes in cartilage degradation and macrophage M1 polarization: a novel protective agent for osteoarthritis? *Front Immunol.* 2024 May 23;15:1361606. doi: 10.3389/fimmu.2024.1361606.
68. Shen X, Qin J, Wei Z, Liu F. Bone marrow mesenchymal stem cell exosome-derived lncRNA TUC339 influences the progression of osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization and chondrocyte apoptosis. *Biomed Pharmacother.* 2023 Nov;167:115488. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115488.

69. Qin S, Zhang A, Duan L, et al. Exosomes Extracted from Human Umbilical Cord MSCs Contribute to Osteoarthritic Cartilage and Chondrocytes Repair Through Enhancing Autophagy While Suppressing the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Tissue Eng Regen Med*. 2025 Jul;22(5):719-733. doi: 10.1007/s13770-025-00716-x.
70. Yang H, Zhou Y, Ying B, et al. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes in the rat osteoarthritis models. *Stem Cells Transl Med*. 2024 Aug 16;13(8):803-811. doi: 10.1093/stcltm/szae031.
71. Dong S, Xu G, Li X, et al. Exosomes Derived from Quercetin-Treated Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells Inhibit the Progression of Osteoarthritis Through Delivering miR-124-3p to Chondrocytes. *DNA Cell Biol*. 2024 Feb;43(2):85-94. doi: 10.1089/dna.2023.0341. Epub 2024 Jan 19.
72. Xu H, Xu B. BMSC-Derived Exosomes Ameliorate Osteoarthritis by Inhibiting Pyroptosis of Cartilage via Delivering miR-326 Targeting HDAC3 and STAT1//NF- κ B p65 to Chondrocytes. *Mediators Inflamm*. 2021 Nov 2;2021:9972805. doi: 10.1155/2021/9972805.
73. Lin T, Wu N, Wang L, et al. Inhibition of chondrocyte apoptosis in a rat model of osteoarthritis by exosomes derived from miR 140 5p overexpressing human dental pulp stem cells. *Int J Mol Med*. 2021 Mar;47(3):7. doi: 10.3892/ijmm.2020.4840.
74. Lu M, Lou A, Gao J, et al. Quercetin-primed MSC exosomes synergistically attenuate osteoarthritis progression. *J Orthop Surg Res*. 2025 Apr 15;20(1):373. doi: 10.1186/s13018-025-05785-1.
75. Kang J, Zhang L, Zhang L, et al. Exosomal miR-574-3p from adipose-derived mesenchymal stem modulates CRIM1/BMPs signaling to restrain chondrocytes hypertrophy and inflammatory response in knee osteoarthritis. *Int Immunopharmacol*. 2025 Jun 26;159:114916. doi: 10.1016/j.intimp.2025.114916.
76. Yang T, Ma H, Li K, et al. A microsphere loaded with chondrocyte-targeting exosomes continuously deliver miR-148a for osteoarthritis therapy. *Mater Today Bio*. 2025 Jun 6;33:101944. doi: 10.1016/j.mtbio.2025.101944.
77. Chen LQ, Ma S, Yu J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-199a-3p inhibits the MAPK4/NF- κ B signaling pathway to relieve osteoarthritis. *World J Stem Cells*. 2025 Apr 26;17(4):103919. doi: 10.4252/wjcs.v17.i4.103919.
78. Wu Y, Feng Y, Hu F, et al. Engineered Stem Cell Clusters for Extracellular Vesicles-Mediated Gene Delivery to Rejuvenate Chondrocytes and Facilitate Chondrogenesis in Osteoarthritis Therapy. *Adv Sci (Weinh)*. 2025 Jul;12(25):e2500964. doi: 10.1002/adv.202500964.
79. Wu X, Tao W, Lan Z, et al. pH-Responsive Engineered Exosomes Enhance Endogenous Hyaluronan Production by Reprogramming Chondrocytes for Cartilage Repair. *Adv Healthc Mater*. 2025 Apr;14(10):e2405126. doi: 10.1002/adhm.202405126.
80. Wong KL, Teo KYW, Law GW, et al. Mesenchymal Stem Cell Exosome and Fibrin Sealant Composite Enhances Rabbit Anterior Cruciate Ligament Repair. *Am J Sports Med*. 2025 Mar;53(4):871-884. doi: 10.1177/03635465241313142.
81. Zhou R, Guo J, Jin Z. Advancing osteoarthritis therapy with GMOCS hydrogel-loaded BMSCs-exos. *J Nanobiotechnology*. 2024 Aug 19;22(1):493. doi: 10.1186/s12951-024-02713-z.
82. Zhang FX, Dou Y, Zhang B, et al. Skeletal Stem Cell-Derived Exosomes Promote Meniscal Tear Healing and Ameliorate Secondary Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2024 Aug;52(10):2512-2523. doi: 10.1177/03635465241262002.
83. Jiang K, Jiang T, Chen Y, Mao X. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Modulate Chondrocyte Glutamine Metabolism to Alleviate Osteoarthritis Progression. *Mediators Inflamm*. 2021 Dec 27;2021:2979124. doi: 10.1155/2021/2979124.
84. Li Z, Lu H, Fan L, et al. Microneedle-Delivered PDA@Exo for Multifaceted Osteoarthritis Treatment via PI3K-Akt-mTOR Pathway. *Adv Sci (Weinh)*. 2024 Nov;11(42):e2406942. doi: 10.1002/adv.202406942.
85. Cao H, Li W, Zhang H, et al. Bio-nanoparticles loaded with synovial-derived exosomes ameliorate osteoarthritis progression by modifying the oxidative microenvironment. *J Nanobiotechnology*. 2024 May 20;22(1):271. doi: 10.1186/s12951-024-02538-w.
86. Liu X, Chen Y, Zhang T. Mechanism study of BMSC-exosomes combined with hyaluronic acid gel in the treatment of post-traumatic osteoarthritis. *Heliyon*. 2024 Jul 5;10(14):e34192. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34192.
87. Guillen MI, Tofino-Vian M, Silvestre A, et al. Role of peroxiredoxin 6 in the chondroprotective effects of microvesicles from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *J Orthop Translat*. 2021 Sep 20;30:61-69. doi: 10.1016/j.jot.2021.08.003.
88. Li X, Wang Y, Cai Z, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit ROS production and cell apoptosis in human articular chondrocytes via the miR-100-5p/NOX4 axis. *Cell Biol Int*. 2021 Oct;45(10):2096-2106. doi: 10.1002/cbin.11657.
89. Aratikatla A, Maffulli N, Gupta M, et al. Wharton's jelly and osteoarthritis of the knee. *Br Med Bull*. 2024 Mar 13;149(1):13-31. doi: 10.1093/bmb/ldad030.
90. Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, et al. Regenerative potential of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: A new horizon of stem cell therapy. *J Cell Physiol*. 2020 Dec;235(12):9230-9240. doi: 10.1002/jcp.29810.
91. Chen X, Tian B, Wang Y, et al. Potential and challenges of utilizing exosomes in osteoarthritis therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2025 Mar;55(3):43. doi: 10.3892/ijmm.2025.5484.
92. Okuyan HM, Coskun A, Begen MA. Current status, opportunities, and challenges of exosomes in diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Life Sci*. 2025 Feb 1;362:123365. doi: 10.1016/j.lfs.2024.123365.
93. Main BJ, Maffulli N, Valk JA, et al. Umbilical Cord-Derived Wharton's Jelly for Regenerative Medicine Applications: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Oct 27;14(11):1090. doi: 10.3390/ph14111090.
94. Shim J, Kim KT, Kim KG, et al. Safety and efficacy of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells with teriparatide for osteoporotic vertebral fractures: A phase I/IIa study. *Stem Cells Transl Med*. 2021 Apr;10(4):554-567. doi: 10.1002/sctm.20-0308.
95. Van Delen M, Derdelinckx J, Wouters K, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials assessing safety and efficacy of human extracellular vesicle-based therapy. *J Extracell Vesicles*. 2024 Jul;13(7):e12458. doi: 10.1002/jev2.12458.
96. Wang Z, Hu Z, Niu L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis based on rat model. *Front Pharmacol*. 2025 Jun 2;16:1588841. doi: 10.3389/fphar.2025.1588841.
97. Kong Y, Wang Y, Yang Y, et al. Intra-articular injection of exosomes derived from different stem cells in animal models of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2024 Dec 18;19(1):834. doi: 10.1186/s13018-024-05227-4.
98. Wang Y, Kong Y, Du J, et al. Injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells exosomes for the treatment of knee osteoarthritis: from preclinical to clinical research. *J Transl Med*. 2025 Jun 11;23(1):641. doi: 10.1186/s12967-025-06623-y.
99. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Osteoarthritis&intr=Exosome>
100. Figueroa-Valdes AI, Luz-Crawford P, Herrera-Luna Y, et al. Clinical-grade extracellular vesicles derived from umbilical cord mesenchymal stromal cells: preclinical development and first-in-human intra-articular validation as therapeutics for knee osteoarthritis. *J Nanobiotechnology*. 2025 Jan 13;23(1):13. doi: 10.1186/s12951-024-03088-x.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.11.2026/18.01.2026/30.01.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>