БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ
BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ИЛИ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ В ВЫБОРЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Такоева Е.А. [1, 2],
Кокаев Р.И. [1, 2],
Ислаев А.А. [1, 2]

[1] Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (363110, РСО-Алания, Пригородный район, с. Михайловское, ул. Вильямса, 1, Россия)
[2] ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Такоева Елена Астановна,
e-mail: elena_takoeva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Ревматоидный артрит (РА) – это длительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся системной иммуновоспалительной реакцией, приводящей к отёку суставов, синовиальной гиперплазии, повреждению хрящей и костной ткани. Эффективного лечения данного заболевания в настоящее время не существует.*

Цель обзора литературы. *Анализ описанных на сегодняшний день механизмов, лежащих в основе эффектов мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и внеклеточных везикул (ВВ) на патогенетические звенья ревматоидного артрита.*

Материалы и методы исследования. *Проанализированы базы данных PubMed и eLibrary за период 2011–2023 гг. с использованием следующих ключевых слов: ревматоидный артрит; гемопоэтические стволовые клетки; мезенхимальные стволовые клетки; ревматоидный фактор; внеклеточные везикулы; клеточная терапия.*

Результаты и обсуждение. *В обзоре описаны современные аспекты этиологии и патогенеза ревматоидного артрита, его потенциальные биомаркеры и известные на сегодняшний день терапевтические стратегии. Изучено влияние МСК на Т- и В-лимфоциты, а также на других клеточных участников заболевания в экспериментальных и клинических исследованиях. Обзор расширяет понимание картины механизмов терапевтического воздействия постнатальных прогениторных клеток и их внеклеточных везикул в лечении ревматоидного артрита, что в аспекте сравнения открывает преимущества и недостатки каждого метода. Можно сделать вывод о том, что МСК и ВВ являются перспективным направлением в лечении ревматоидного артрита, однако необходимы дальнейшие исследования взаимодействий молекул, влияющих на звенья патогенеза РА. Также необходимы дополнительные исследования, построенные на патогенетически ранжированном подходе в терапии заболевания, позволяющем выявить закономерности эффектов каждого метода с последующей рекомендацией в выборе применения прогенитоных клеток или, преимущественно, их секретома в персонифицированной терапии РА, а также необходимо более детальное изучение дозировки, времени и способа их введения.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, мезенхимальные стволовые клетки, ревматоидный фактор, внеклеточные везикулы, клеточная терапия*

Статья поступила: 23.01.2024
Статья принята: 10.02.2025
Статья опубликована: 13.03.2025

Для цитирования: Такоева Е.А., Кокаев Р.И., Ислаев А.А. Мезенхимальные стволовые клетки или внеклеточные везикулы в выборе лечения ревматоидного артрита. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(1): 25-37. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.3

MESENCHYMAL STEM CELLS OR EXTRACELLULAR VESICLES IN THE CHOICE OF RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

Takoeva E.A. [1, 2],
Kokaev R.I. [1, 2],
Islaev A.A. [1, 2]

[1] Institute of Biomedical Research – Branch of the Vladikavkaz Scientific Center, Russian Academy of Sciences (Vilyamsa str. 1, Mikhailovskoye village 363110, Prigorodnyi district, North Ossetia–Alania, Russian Federation)
[2] North Ossetian State Medical Academy (Pushkinskaya str. 40, Vladikavkaz 362019, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena A. Takoeva,
e-mail: elena_takoeva@mail.ru

ABSTRACT

Background. *Rheumatoid arthritis (RA) is a long-term autoimmune disease characterized by a systemic immuno-inflammatory reaction leading to joint edema, synovial hyperplasia, damage to cartilage and bone tissue. There is currently no effective treatment for this disease.*
The aim of the literature review. *To analyze the mechanisms described to date that underlie the effects of mesenchymal stem cells (MSC) and extracellular vesicles (EV) on the pathogenetic links of rheumatoid arthritis.*
Materials and methods. *PubMed and eLibrary databases for the period 2011–2023 were analyzed using keywords: rheumatoid arthritis, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, rheumatoid factor, extracellular vesicles, cell therapy.*
Results and discussion. *The review describes current aspects of the etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis, its potential biomarkers and currently known therapeutic strategies. The effect of MSC on T and B lymphocytes, as well as other cellular participants in the disease, has been studied in experimental and clinical studies. The review expands the understanding of the mechanisms of therapeutic effects of postnatal progenitor cells and their extracellular vesicles in the treatment of rheumatoid arthritis, which, in terms of comparison, reveals the advantages and disadvantages of each method. It can be concluded that MSC and EV are a promising direction in the treatment of rheumatoid arthritis, however, further studies of the interactions of molecules affecting the links of the pathogenesis of RA are needed. Additional studies based on a pathogenetically ranked approach to the treatment of the disease are also necessary, which allows to identify the patterns of effects of each method with subsequent recommendation in choosing the use of progenitor cells or, mainly, their secretome in personalized RA therapy, and a more detailed study of the dosage, time and method of their administration is also necessary.*

Key words: *rheumatoid arthritis, mesenchymal stem cells, rheumatoid factor, extracellular vesicles, cell therapy*

Received: 23.01.2024
Accepted: 10.02.2025
Published: 13.03.2025

For citation: Takoeva E.A., Kokaev R.I., Islaev A.A. Mesenchymal stem cells or extracellular vesicles in the choice of rheumatoid arthritis treatment. *Acta biomedica scientifica.* 2025; 10(1): 25-37. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.3

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одним из распространённых хронических воспалительных системных аутоиммунных заболеваний является ревматоидный артрит (РА), поражающий синовиальные суставы. При отсутствии компетентного лечения РА может приводить к прогрессирующим множественным суставным и внесуставным поражениям [1]. Распространённость составляет от 0,4 % до 1,3 % населения в зависимости от пола. В процентном соотношении женщины болеют значительно чаще мужчин [2]. При РА возникает прогрессирующее симметричное воспаление поражённых суставов, приводящее к разрушению хрящей, эрозиям костей и инвалидности. Первоначально поражаются лишь несколько суставов, но на более поздних стадиях наблюдаются множественные суставные поражения и часто возникают внесуставные симптомы [3]. Этиология РА на сегодняшний день до конца не изучена; всё же было доказано, что, как и в случае других аутоиммунных заболеваний, РА развивается у генетически предрасположенных лиц из-за сочетания генетических вариаций, эпигенетических модификаций и факторов окружающей среды, инициированных травмой или инфекцией [4]. Доказанными факторами риска развития РА являются курение, ожирение, воздействие ультрафиолетового излучения, половые гормоны, лекарства, изменения микробиома кишечника, рта и лёгких, заболевания пародонта и инфекции [5]. Учитывая этиопатогенетическую многофакторность РА, главным требованием к разрабатываемым средствам и методам терапии заболевания является возможное влияние на все или на большую часть звеньев развития РА, которому в значительной мере отвечает такое развивающееся направление медицины, как клеточные технологии и клеточная терапия. По данным множества исследований, различные стволовые клетки и их продукты обладают широким спектром действий: от выраженных иммуномодулирующих до способности ингибировать пролиферацию и активацию различных иммунных клеток. На основании этого мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и продукты их секреции применяются в качестве терапевтических средств при различных клинических состояниях, включая аутоиммунные и воспалительные заболевания.

Исходя из цели исследования, в статье приводятся некоторые данные по современным представлениям об этиопатогенетических и молекулярных механизмах развития РА, лежащих в основе патогенеза, а также представлены исследования текущих терапевтических тенденций; проводится обобщение актуальной информации об опыте применения МСК и внеклеточных везикул этих прогениторных клеток в терапии заболевания, а также выделяются преимущества и недостатки использования данных методов в лечении РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы базы данных PubMed и eLibrary за период 2011–2023 гг. с использованием следующих ключевых слов: ревматоидный артрит; мезенхимальные стволовые клетки; ревматоидный фактор; внеклеточные везикулы; клеточная терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ревматоидный артрит – хроническое воспалительное заболевание, патогенез которого не до конца выяснен. Однако существует ряд ключевых звеньев (рис. 1), вклад которых в развитие болезни доказан и которые рассматриваются как фундаментальные патогенетические механизмы. [6]. При этом следует учитывать, что иммунологические процессы могут протекать за много лет до того, как будут замечены симптомы воспаления суставов – так называемая фаза до РА [7].

РА проявляется воспалением синовиальной оболочки суставов [8], которое вызывается взаимодействием различных клеток иммунной системы, приводящим к их атаке на синовиоциты. Патологический процесс начинается с активации дендритных клеток (ДК), выделяющих интерлейкин (IL) 12 и IL-23, что стимулирует аутореактивные Т-хелперные (Th, T helper) клетки 1 и Th17 к продукции провоспалительных медиаторов – фактора некроза опухоли α (TNF-α, tumor necrosis factor α), IL-17, интерферона (IFN) γ и др. [1, 9]. Это приводит к рекрутированию нейтрофилов и макрофагов, поддерживающих воспаление секрецией провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и IL-6 [10]. Помимо этого, активированные Т-клетки стимулируют В-лимфоциты, которые начинают вырабатывать такие антитела, как рефматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному белку (АЦЦП) [11]. Последний представляет собой иммуноглобулин, который вместе с IL-8 может приводить к пролиферации остеокластов и последующей эрозии костной ткани [12]. АЦЦП могут быть особенно патологичны, например при гипосиализации определённых фрагментов иммуноглобулина.

Кроме IL-8, продуцируемого активированными фибробластами, в воспалённых суставах играют роль и другие цитокины, стимулирующие разрушение костей и хрящевой ткани, например рецептор активатора лиганда ядерного фактора каппа-би [13]. IL-17A, продуцируемый Th17-лимфоцитами, помимо стимуляции секреции медиаторов воспаления и рекрутирования нейтрофилов и макрофагов, способствует неоангиогенезу, что приводит к гиперплазии синовиоцитов и их трансформации [14, 15].

Стимулированные нейтрофилы, помимо провоспалительной секреции, способствуют образованию большого количества свободных радикалов, что приводит к развитию окислительного стресса, усугубляющего повреждение синовиальной оболочки и суставных поверхностей [16].

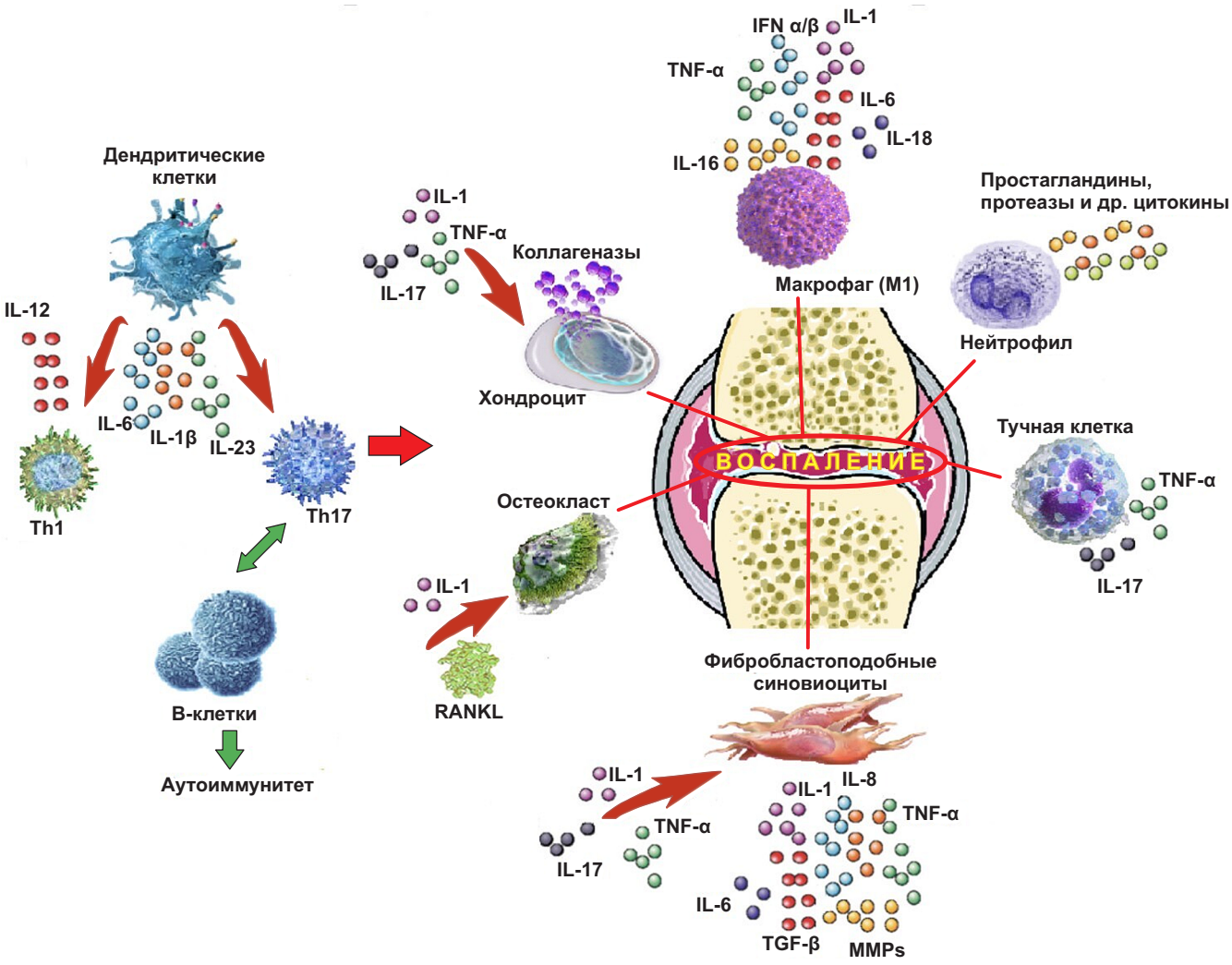

РИС. 1.
Патогенез ревматоидного артрита: IL – интерлейкин; IFN – интерферон; TNF-α – фактор некроза опухоли α; M1 – макрофаг 1; Th – Т-хелперы; RANKL – гликопротеин суперсемейства TNF, продуцируемый клетками остеобластической линии и активированными Т-лимфоцитами; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; MMP – матриксные металлопротеиназы

FIG. 1.
Pathogenesis of rheumatoid arthritis: IL – interleukin; IFN – interferon; TNF-α – tumor necrosis factor α; M1 – macrophage 1; Th – T helper cells; RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, TNF ligand superfamily glycoprotein produced by osteoblastic lineage cells and activated T lymphocytes; TGF-β – transforming growth factor β; MMP – matrix metalloproteinases

КОРОТКАЯ СПРАВКА О СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Наиболее часто используемыми традиционными синтетическими противовоспалительными препаратами являются метотрексат и лефлуномид. На сегодняшний день они являются основой патогенетической терапии, но, несмотря на эффективность в лечении РА, возможно возникновение серьёзных побочных эффектов. В их число можно включить нефротоксичность, нейротоксичность, гематологическую, кожно-слизистую, желудочно-кишечную и лёгочную токсичность [17], что хорошо описано в инструкциях по применению данных препаратов.

Стандартные препараты, которые на сегодняшний день используются в лечении РА (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, синтетические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты), могут вызывать развитие нежелательных лекарственных реакций. Это приводит к ухудшению течения болезни, что требует прекращения проводимой терапии. Учитывая даже тот факт, что новые стратегии в лечении сделали РА управляемым заболеванием, значительное число пациентов по-прежнему неудовлетворительно реагируют на проводимую терапию [18]. На основании вышеизложенного актуальным остаётся поиск новых инновационных терапевтических подходов в лечении РА [18].

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

МСК представляют собой мультипотентные клетки, обладающие способностью к самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток, что играет важную роль в иммуномодуляции и регенеративной терапии [19].

В последнее время клеточные стратегии, особенно введение МСК, были предложены в качестве нового и многообещающего терапевтического подхода. Иммунорегуляторные и регенеративные эффекты МСК позволяют по-новому взглянуть на лечение ревматических заболеваний. Было доказано, что МСК могут быть использованы для лечения РА благодаря их способности регулировать как врождённые, так и адаптивные иммунные клетки. МСК оказывают иммуносупрессивное действие на Т- и В-клетки, индуцируют больше регуляторных Т-клеток (Treg), способствуют М2-поляризации макрофагов, нарушают функцию ДК, а также снижают созревание и цитотоксичность естественных киллеров (рис. 2) [20]. Высокая эффективность терапии МСК была продемонстрирована в различных клинических исследованиях [21]. Ключевым механизмом, с помощью которого МСК проявляют свои эффекты, является продукция большого количества паракринных, а не контактно-зависимых медиаторов, при том, что МСК могут действовать как прямо, так и косвенно. Эти медиаторы включают факторы роста, цитокины, хемокины и т. д., среди которых внеклеточные везикулы (ВВ) являются одним из наиболее важных факторов, который может определять иммуномодулирующие и регенеративные эффекты МСК путём доставки биоактивных факторов, таких как белки, нуклеотиды, липиды и др. [22].

Описано, что МСК могут регулировать пролиферацию, дифференцировку и функцию Т-клеток и снижать выработку провоспалительных факторов. Введение человеческих МСК, полученных из жировой ткани, мышам с экспериментальным коллаген-индуцированным артритом ингибировало дифференцировку активированных $CD4^+$ Т-клеток в Th17-эффекторные клетки, продуцирующие IL-17, но индуцировало образование регуляторных Т-клеток (Tregs), которые секретируют IL-10 и значительно подавляют пролиферацию специфичных для коллагена 2-го типа Т-клеток, выработку цитокинов Th1 и Th17-лимфоцитов [23, 24]. Влияние МСК на баланс клеток Th17/Treg было опосредовано различными растворимыми молекулами, включая индоламин-пиррол 2,3-диоксигеназу (IDO, indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase), IL-10, простагландин Е2 (PGE2, prostaglandin E2) и оксид азота (NO, nitric oxide), а также переносом органелл [23]. Например, после совместного культивирования МСК костного мозга здоровых мышей и Th17 из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов (PBMC, peripheral blood mononuclear cells) с РА пролиферация клеток Th17 и выработка IL-17 были ингибированы путём трансфера митохондрий из МСК костного мозга здоровых мышей в клетки Th17. При этом переход митохондрий из МСК костного мозга здоровых доноров был выше, чем из МСК, полученных из синовиальной оболочки пациентов с РА [25]. Исходя из вышесказанного становится видно, что терапевтический эффект МСК имеет зависимость от механизмов взаимодействия с клетками-участниками патологического процесса. Нами рассмотрены взаимодействия МСК с некоторыми основными участниками процесса, что описано ниже.

Мезенхимальные стволовые клетки и Т-фолликулярные хелперы

Одна из субпопуляций $CD4^+$ Т-хелперов – Т-фолликулярные хелперы (Tfh, T follicular helper) – способствует активации плазматических клеток и В-клеток памяти, повышая сродство к иммуноглобулину [26]. Более того, количество Tfh увеличивается и положительно коррелирует с выраженностью симптомов заболевания, а также с уровнем АЦЦП у пациентов с РА [23]. В исследовании H. Liu и соавт. (2020), проведённом на МСК пуповинной крови, было отмечено, что последние могут подавлять пролиферацию и активность Tfh посредством продукции IDO, спровоцированной IFN-γ *in vivo* и *in vitro*, тем самым облегчая прогрессирование РА, индуцированного коллагеновыми антителами [25].

Мезенхимальные стволовые клетки и популяция В-клеток

В-клетки выполняют ключевые функции в патогенезе аутоиммунных заболеваний благодаря выработке аутоантител, включая РФ и АЦЦП, секретируют цитокины и действуют как антигенпрезентирующие клетки, способствуя активации естественных клеток-киллеров (NK, natural killers), макрофагов и Т-клеток при РА [27]. МСК подавляют активность В-клеток, снижая выработку цитокинов BAFF (B-cell activating factor) и APRIL (A proliferation-inducing ligand), а также уменьшают экспрессию их рецепторов на поверхности В-клеток.

Угнетение пролиферации В-клеток сохранялось в течение одного года после терапии МСК. Продукция РФ также снижалась при наблюдении через 1, 6 и 12 месяцев после введения МСК, причём более выраженные результаты отмечались уже через полгода после трансплантации клеток. Кроме того, уровень АЦЦП значительно снизился через 12 месяцев после начала введения МСК [28]. В одном из исследований у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми было обнаружено, что популяция «наивных» В-клеток была значительно снижена [29]. МСК могут также ингибировать выработку иммуноглобулинов в совместной культуре МСК + В-лимфоциты периферической крови [30].

ДК, макрофаги и NK являются важными участниками врождённого иммунного ответа и регулируются МСК при различных заболеваниях [31]. Однако их взаимодействие с МСК в РА практически не изучено. M.M. Rosado и соавт. доказали, что МСК ингибируют активацию М1 и индуцируют М2-поляризацию с помощью активации циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), опосредованной TNF-α. Это сопровождалось отрицательной регуляцией нуклеотид-связывающего домена, секрецией IL-1β, опосредованной NLRP3-инфламмасомой, и продукцией каспазы 1 в макрофагах через петлю обратной связи с IL-1β [32].

Мезенхимальные стволовые клетки и Т-клетки памяти

Для создания максимально адекватной схемы лечения РА нужно обратить особое внимание на специфические разновидности Т-клеток. S. Pianta и соавт. показали, что использование среды кондиционирования, полученной в результате культивирования мезенхимальных клеток амниотической мембраны человека, ингибирует центральную (TCM, central memory T cells; $CD45RO^+$ $CD62L^-$) и эффекторную (TEM, effector memory T cells; $CD45RO^+$ $CD62L^-$) Т-клеточную память [33]. Высокая устойчивость патогенных Т-клеток памяти может быть основной причиной отсутствия положительного результата иммуномодулирующей терапии [34, 35]. Использование PBMC, активированных фитогемагглютинином (PHA, phytohaemagglutinin), показало, что МСК усиленно ингибируют пролиферацию TCM, TEM и эффекторных $CD4^+$ Т-клеток, а МСК, полученные из костного мозга и плаценты, способны снижать пролиферацию Т-клеток памяти [36, 37]. Снижение пролиферации Т-клеток также уменьшало продуцирование TNF-α, IL-2 и IFN-γ [38]. У больных РА в синовиальной жидкости и периферической крови обнаруживается большое число эффекторных Т-клеток памяти Vγ9Vδ2, которые способны секретировать воспалительные факторы (IFN-γ и IL-17), а также презентировать антигены [39]. МСК обладают мощной способностью подавлять пролиферацию γδ Т-клеток, их цитолитическую активность и продукцию ими цитокинов. Данный эффект обусловлен влиянием МСК и PGE2, образующегося посредством ЦОГ2-зависимого пути, через ингибирующие рецепторы EP2 и EP4, экспрессируемые в Т-клетках Vγ9Vδ2 [40]. Результаты позволяют предположить, что МСК оказывают благотворное влияние при РА благодаря своей способности предотвращать дисфункцию иммунного ответа, опосредованную γδ Т-клетками, путём уменьшения продукции воспалительных цитокинов и улучшения противовоспалительного ответа. Таким образом, все эти исследования, направленные на оценку ингибирующей способности МСК в отношении $CD4^+$ Т-клеток памяти человека, демонстрируют более сильный иммуномодулирующий эффект на субпопуляцию TCM-клеток.

МСК создают противовоспалительное микроокружение, секретируя растворимые факторы и опосредуя ответы, осуществляемые как врождёнными, так и адаптивными иммунными клетками [41, 42].

Активированные МСК способствуют экспрессии IL-10 и IDO, ослабляя функцию макрофагов M1 и поддерживая переход макрофагов в M2-тип [43]. Также M2-поляризации способствует снижение уровня синтазы оксида азота (iNOS, nitric oxide syntase), индуцируемой макрофагами M1 [44] (рис. 2).

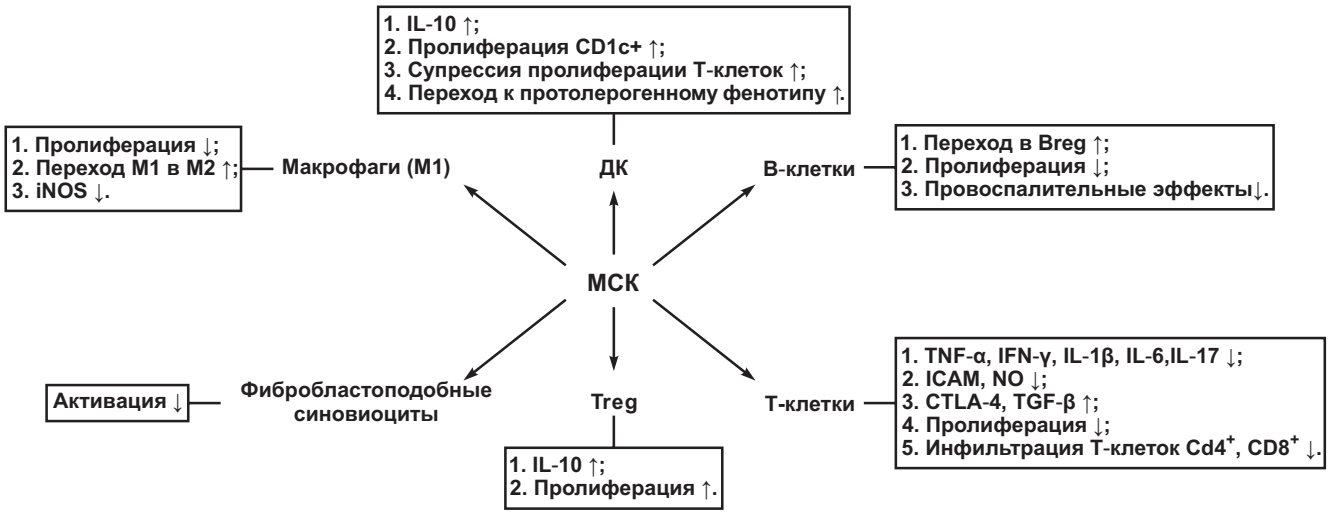

РИС. 2.

Иммунорегуляторные и регенеративные эффекты мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в лечении ревматических заболеваний: IL – *интерлейкин;* M1 – *макрофаг 1;* M2 – *макрофаг 2;* iNOS – *синтаза оксида азота;* ДК – *дендритные клетки;* Breg – *регуляторные B-клетки;* Treg – *регуляторные Т-клетки;* TNF-α – *фактор некроза опухоли α;* IFN – *интерферон;* ICAM-1 – *молекула клеточной адгезии 1, присутствует в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток, является лигандом интегринового рецептора LFA-1, обнаруживаемого на лейкоцитах, которые при активации связываются с эндотелием посредством комплекса ICAM-1/LFA-1 и проникают в ткань;* NO – *оксид азота;* CTLA-4 – *гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4;* TGF-β – *трансформирующий фактор роста β*

FIG. 2.

Immunoregulatory and regenerative effects of mesenchymal stem cells (MCK) in the treatment of rheumatic disease: IL – *interleukin;* M1 – *macrophage 1;* M2 – *macrophage 2;* iNOS – *nitric oxide syntase;* ДК – *dendritic cells;* Breg – *regulatory B cells;* Treg – *regulatory T cells;* TNF-α – *tumor necrosis factor α;* IFN – *interferon;* ICAM-1 – *intracellular adhesion molecule 1, presents in low concentrations in the membranes of the leukocytes and endothelial cells, a ligand for LFA-1, found on leucocytes, which connect with endothelium by ICAM-1/LFA-1 complex and pass into the tissue;* NO – *nitric oxide;* CTLA-4 – *cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4;* TGF-β – *transforming growth factor β*

Толерогенные ДК ($CD1^+$) продуцируют высокие уровни IL-10 и подавляют пролиферацию Т-клеток. Обнаружено, что МСК пуповинной крови экспрессируют лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L, fms-related tyrosine kinase 3 ligand), связанный с фибробластоподобными синовиоцитами (FLS, fibroblast-like synoviocyte), что способствует пролиферации толерогенных ДК и предотвращает их апоптоз, тогда как нокдаун FLT3L в МСК устраняет такой эффект. Это позволяет предположить необходимость присутствия FLT3L в МСК для осуществления иммуносупрессивной функции [45].

В адаптивных иммунных системах МСК ингибируют эффекторные Т- и В-клетки, повышают эффективность Tregs. МСК увеличивают соотношение Tregs/Th17 и подавляют накопление TNF-α, IFN-γ, IL-1β и IL-6. МСК опосредуют иммунорегуляторные реакции, частично регулируя ДК.

Также иммуносупрессивному эффекту МСК способствуют различные растворимые регуляторы. TNF-α является прайминговым фактором, запускающим иммуномодулирующий эффект МСК. Он в условиях воспаления стимулирует экспрессию молекулы клеточной адгезии 1 (ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1), основного регулятора в МСК. TNFα-индуцированный белок 3 (TNFAIP3, TNFα-induced protein 3), фермент, модифицирующий убиквитин, участвует в поддержании иммунного гомеостаза и предотвращает аутоиммунные заболевания. TNFAIP3 в МСК ингибирует выработку TNF-α и способствует продукции IL-10 [46]. Обнаружено, что при РА экзосомы, полученные из МСК, подавляют активацию FLS, играющих ключевую роль в прогрессировании РА, через путь miR-143-3p/TNFAIP3/NF-κB, что подчёркивает значимость TNFAIP3 в угнетении провоспалительных реакций [46].

Фактор, индуцируемый гипоксией 1α (HIF-1α, hypoxia-inducible factor 1α) является метаболическим регулятором МСК. Выявлено, что подавление HIF-1α в МСК увеличивает соотношение Th17/Treg, что связано с метаболическими нарушениями и снижением количества иммуносупрессивных медиаторов (ICAM, IL-6 и NO) [47].

МСК также ограничивают воспалительные реакции посредством высвобождения митохондрий. Было доказано, что адоптивный перенос митохондрий, происходящий из МСК, увеличивает экспрессию транскрипционного фактора Т-клеток FOXP3 (forkhead box P3), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и TGF-β (transforming growth factor β), которые участвуют в подавлении эффекторных Т-клеток. Кроме того, МСК оказывают подавляющую функцию на В-клетки. В исследовании, в ходе которого совместно культивировали МСК костного мозга и В-клетки, было обнаружено, что пролиферация последних ингибируется МСК за счёт остановки фазы G0/G1 клеточного цикла. МСК, угнетая функцию В-клеток, индуцируют выработку регуляторных В-клеток (Breg), которые секретируют IL-10 [48].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (МСК-ВВ)

Согласно современным исследованиям, терапевтическая эффективность МСК в значительной степени опосредована паракринными факторами, включая белки, липиды, микроРНК и матричные РНК (мРНК), высвобождаемые ВВ [49]. ВВ представляют собой наноразмерные сферические частицы липидной мембраны, содержащие белки, нуклеиновые кислоты, липиды и метаболиты, которые выполняют сложные функции в межклеточной коммуникации [50]. По происхождению, механизмам секреции и свойствам ВВ подразделяют на апоптотические тельца, микровезикулы (МВ) и экзосомы. Апоптотические тельца (50–5000 нм) высвобождаются умирающими клетками во внеклеточное пространство и содержат интактные органеллы, хроматин и небольшое количество гликозилированных белков. МВ (100–1000 нм) формируются из плазматических мембран. Экзосомы (30–150 нм) образуются внутрипросветными зачатками мультивезикулярных эндосом. ВВ могут быть выделены практически из всех типов клеток и обнаруживаются в жидкостях организма, таких как кровь, моча, слюна, амниотическая жидкость, а также спинномозговая жидкость и грудное молоко. Эти частицы также обнаруживаются в тканях и супернатантах клеточных культур. ВВ играют важную роль в различных биологических процессах, включая дифференцировку стволовых клеток, регуляцию иммунной системы, ангиогенеза, регенерации тканей и свёртывания крови, а также аутофагии и биологии репродуктивной системы [51]. Благоприятное терапевтическое воздействие МСК-ВВ доказано выявлением их антифибротических, антиапоптических, противовоспалительных и прогениторных действий. МСК-ВВ рассматриваются в рамках перспективной бесклеточной терапии из-за низкой иммуногенности [52]. Они более стабильны по своей природе, обладают большей способностью к прохождению через биологические барьеры по сравнению с МСК [53].

Биогенез экзосом осуществляется из эндосом: ранние эндосомы созревают в мультивезикулярные тельца и высвобождают свое содержимое в виде экзосом [22]. Экзосомы не имеют клеточной структуры и являются одновременно высокостабильными и неканцерогенными. Кроме того, к их преимуществам можно отнести клеточный и тканеспецифический хоуминг, отсутствие иммуногенности и тенденции к закупорке сосудов, что даёт им больше терапевтических преимуществ перед МСК. Поэтому бесклеточные методы лечения на основе экзосом широко изучаются в последнее время [54]. Керамиды, сфингомиелин, холестерин и различные липидные молекулы в изобилии присутствуют в экзосомных мембранах. Когда экзосомы высвобождаются в межклеточное пространство, они могут поглощаться клетками-реципиентами посредством эндоцитоза, либо взаимодействовать с ними с помощью лиганд-рецепторного комплекса, либо сливаться с их плазмолеммой.

Экзосомы состоят из таких молекул, как липиды, ферменты, нуклеиновые кислоты, белковые структуры и про- и противовоспалительные цитокины, которые могут предотвращать разложение микроРНК рибонуклеазами в жидкостях организма. Следовательно, микроРНК в экзосомах более многочисленны, чем в их родительских клетках и жидкостях организма [55].

После попадания экзосом в клетки-реципиенты высвобождаются микроРНК, целенаправленно подавляющие мРНК родственных белков, что меняет физиологические функции клеток-реципиентов [56]. Выявлено, что экзосомальная miR-320a, секретируемая из МСК костного мозга, может ингибировать активацию, миграцию и инвазию FLS *in vitro* путём угнетения лиганда CXCL9 [57, 58]. Уменьшение воспаления может осуществляться в том числе благодаря способности miR-34a, полученной из МСК-ВВ костного мозга, подавлять реализацию сигнального пути циклин I/ATM/ATR/p53. Также miR-34a может ингибировать пролиферацию FLS и активировать их апоптоз *in vitro* [59, 60]. Помимо этого, трансплантация miR-192-5p, полученной из МСК-ВВ костного мозга, может уменьшать деструкцию суставов и воспаление при РА у крыс и ингибировать воспалительные реакции *in vitro* [58]. Установлено, что *in vivo* экзосомальные miR-146a/miR-155, полученные из МСК костного мозга, стимулировали иммуномодулирующие эффекты у мышей с коллаген-индуцированным артритом за счёт повышения уровня Tregs и противовоспалительного действия цитокинов [59]. Высокая эффективность в лечении РА экзосомальных miR-150-5p, полученных из МСК костного мозга, была обусловлена подавлением ангиогенеза посредством влияния на матриксную металлопротеиназу (MMP) 14 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vasculare endothelial growth factor) *in vitro* [61, 62].

В исследовании, проведённом S. Cosenza и соавт., МСК-ВВ костного мозга оказывают иммуномодулирующие эффекты благодаря выраженному противовоспалительному действию на Т- и В-лимфоциты – снижение популяции $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток и увеличение количества Treg-клеток [63]. Таким образом, МСК-ВВ благодаря сочетанию своих свойств и противоревматическому действию являются привлекательным вариантом среди потенциальных способов лечения пациентов с РА.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ЗА И ПРОТИВ)

Существует множество доклинических и клинических испытаний терапии РА на основе применения МСК. К примеру, сообщается, что внутривенная инфузия аллогенных МСК костного мозга и пуповины у небольшой группы пациентов с РА, резистентных к терапии моноклональными антителами против TNF-α, приводила к улучшению показателей по индексу DAS-28 (Disease Activity Score 28), снижению скорости оседания эритроцитов и уровня АЦЦП в сыворотке крови, что указывает на эффективность лечения МСК [54].

При сравнении результатов лечения РА у крыс с помощью МСК костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови человека и метотрексата первые оказались максимально эффективнее в снижении воспалительных реакций, что подтверждалось меньшей выраженностью отёка лап, окислительного стресса, более низким уровнем провоспалительных цитокинов, ядерного фактора-каппа B (NF-κB), экспрессии генов Толл-подобного рецептора 2-го типа, MMP-3 и хрящевого олигомерного матриксного белка 1 [64].

J.M. Álvaro-Gracia и соавт. оценили безопасность и переносимость внутривенного введения Cx611, препарата аллогенных стволовых клеток жировой ткани, у 53 пациентов с рефрактерным РА, где были получены предварительные данные об их клинической эффективности. Применение данного препарата в целом переносилось хорошо, без признаков дозозависимой токсичности в исследуемом периоде времени, с тенденцией к клиническому улучшению состояния пациентов [65]. В другом исследовании отмечались безопасность и эффективность применения МСК пуповины человека в лечении РА у большого числа пациентов [66]. В этом исследовании одновременное внутривенное введение МСК и противоревматических препаратов 172 пациентам с активным РА вызывало значительное увеличение процентного содержания Treg в крови вместе со значительным клиническим улучшением на срок до 6 месяцев. Более того, повторная инфузия МСК по истечении этого периода позволила увеличить терапевтическую эффективность клеток [66], что проявилось в снижении TNF-α и IL-6 в сыворотке крови уже после первого курса терапии и значительной ремиссии, согласно критериям Американского института ревматологии, а также по индексу DAS-28.

С увеличением числа исследований было обнаружено, что МСК играют иммуномодулирующую роль при многочисленных аутоиммунных заболеваниях посредством выработки растворимых факторов и переноса ВВ, содержащих молекулы-мессенджеры. В дополнение к иммунной регуляции МСК могут индуцировать остеогенную и хондрогенную дифференцировку и регулировать факторы воспаления, что делает их перспективными в терапии РА. В настоящее время большинство клинических испытаний МСК-терапии РА были сосредоточены на рефрактерных пациентах с РА, которые не реагировали на традиционную терапию противоревматическими препаратами. В последующем каких-либо серьёзных побочных эффектов, связанных с лечением МСК, у них обнаружено не было. Однако использование МСК в терапевтических процедурах всё ещё сталкивается со многими проблемами. В ряде исследований в экспериментах на животных было выявлено, что введение МСК приводит к повышению канцерогенного риска [65]. Более того, после внутривенной инфузии МСК могут выводиться периваскулярными макрофагами, что значительно ограничивает их персистенцию в тканях, а также может вызывать эмболию лёгочных артерий [66]. Кроме того, следует учитывать различный терапевтический потенциал МСК в зависимости от источника их получе-

ния. Так, сравнение влияния трёх различных типов МСК, введённых мышам с коллаген-индуцированным артритом, показало наибольшую терапевтическую эффективность МСК пуповинной крови, за которыми следовали МСК костного мозга [65].

Особенно важны исследования по определению дозировки и времени введения клеток. В настоящее время в большинстве исследований используются простые поэтапные методы для изучения взаимосвязи между эффективностью, дозой и временем. Факторы, включающие тип МСК, условия культивирования, время обработки, количество ввёденных клеток, способ инъекции и схему лечения, могут приводить к различным результатам.

По сравнению с лечением с помощью МСК, которые могут вызывать аномальную дифференцировку и образование опухоли, ВВ более эффективны, стабильны, безопасны в облегчении проявлений РА и обладают более широкими перспективами. Благодаря ряду преимуществ, включая способность проходить гематоэнцефалический барьер и их низкую иммуногенность, ВВ являются естественными переносчиками лекарственных средств и экзогенных нуклеиновых кислот, которые могут быть загружены в донорские клетки перед высвобождением во внеклеточную среду. Что ещё более важно, использование ВВ для переноса микроРНК может предотвратить их деградацию, позволяя микроРНК негативно регулировать экспрессию белка-мишени на посттранскрипционном уровне. МикроРНК, секретируемые МСК-ВВ, регулируют различные сигнальные пути, нацеливаясь на специфические белки, тем самым влияя на развитие РА, а следовательно, являются потенциальными биомаркерами для использования в новых бесклеточных терапевтических стратегиях при РА [67].

Хотя МСК-ВВ использовались в доклинических исследованиях РА, несколько вопросов всё ещё остаются нерешёнными. Во-первых, когда МСК из разных тканей находятся в различных состояниях дифференцировки, содержание и типы молекул, собранных в ВВ, могут отличаться, тем самым влияя на их функцию в клетках-реципиентах и вызывая изменения в физиологических

ТАБЛИЦА 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

TABLE 1

COMPARATIVE ASSESSMENT OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND EXTRACELLULAR VESICLES OF MESENCHYMAL STEM CELLS FOR THERAPEUTIC APPLICATION

Свойства	Мезенхимальные стволовые клетки	Внеклеточные везикулы мезенхимальных стволовых клеток	Источники литературы
Безопасность			
Вероятность передачи инфекции	+++	+	[55, 66]
Иммуногенность (негативная)	++	-	[52]
Канцерогенность	+	-	[54, 66]
Тромбообразование и эмболизация сосудов	++	-	[54, 66]
Особенности производства			
Стандартизированные методы производства	+++	+	[54, 65, 66]
Сложность выделения и очистки	+	+++	[70]
Эффективность			
Стабильность и устойчивость к циклам замораживания-оттаивания	+	+++	[71]
Иммунорегуляторные свойства, модулирующие В-клетки, Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги и т. д.	++	+++	[24, 31, 60, 61, 65, 72, 73]
Обмен органеллами	+++	–	[23, 25, 56]
Антионкогенный эффект (предотвращение онкогенеза хондроцитов)	+	+++	[74, 75]
Способность преодолевать гематоэнцефалический барьер	±	+++	[74, 75]
Регенерация повреждённых тканей при РА	+++	+	[76, 77]
Доставка лекарственных средств (как гидрофобных, так и гидрофильных веществ)	±	+++	[78]

процессах. Во-вторых, микроРНК не попадают случайным образом в ВВ, однако механизм сортировки, с помощью которого клетки корректируются и отбираются из материнских клеток, неизвестен. Как правило, сотни дифференциально экспрессируемых микроРНК могут быть обнаружены в МСК-ВВ путём секвенирования или анализа на микрочипах, однако ни в одном исследовании не проводилось профилирование экспрессии микроРНК на МСК-ВВ между РА и здоровыми индивидуумами [68]. В ходе исследования авторы обнаружили, что белки, факторы транскрипции и регуляторы трансляции, полученные из МСК-ВВ, вовлечены в механизм восстановления тканей в клетке-реципиенте. Необходимо дальнейшее изучение взаимодействий молекул, влияющих на РА. В-третьих, ВВ разделяют различными способами, без стандартов и с затратой времени [69].

Использование МСК-ВВ даёт несколько преимуществ: они обеспечивают стабильность и безопасность, предотвращая онкогенез, генетическую изменчивость и иммуногенность по сравнению с их родительскими клетками, а также допуская несколько модификаций их поверхности, что делает их перспективными в лечении РА (табл. 1). Кроме того, всё чаще исследуется возможность прекондиционирования МСК-ВВ фармакологическими препаратами и различными биомолекулами для увеличения таргетной терапевтической эффективности. В этом смысле некодирующие РНК (нкРНК) ВВ могут стать мощной стратегией в терапии РА, поскольку они регулируют многие биологические процессы и опосредуют межклеточную коммуникацию, регулируя экспрессию генов. Тем не менее, использование МСК-ВВ и их нкРНК всё ещё находится на начальной стадии исследований и разработок и сталкивается с серьёзными препятствиями и ограничениями. Основная задача, которую необходимо преодолеть, – это оптимизация методов стандартизации МСК-ВВ, крупномасштабного производства и очистки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация, собранная в данном обзоре, расширяет понимание картины механизмов терапевтического воздействия постнатальных прогениторных клеток и их внеклеточных везикул в лечении РА, что, в аспекте сравнения, раскрывает некоторые преимущества и недостатки каждого метода. На основании вышеизложенного можно судить о перспективности применения МСК и ВВ в лечении РА, однако необходимы дальнейшие исследования взаимодействий молекул, влияющих на звенья патогенеза РА, более детальное изучение дозировки, времени и способа введения. Также необходимы дополнительные исследования, построенные на патогенетически ранжированном подходе в терапии заболевания, позволяющем выявить закономерности эффектов каждого метода с последующей рекомендацией в выборе применения прогениторных клеток или, преимущественно, их секретома в персонифицированной терапии РА.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциальных конфликтов интересов в отношении авторства и/или публикации этой статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells.* 2020; 9(4): 880. doi: 10.3390/cells9040880

2. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: Pathogenic roles of diverse immune cells. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2): 905. doi: 10.3390/ijms23020905

3. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.*2018; 4: 18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1

4. Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Genetic and environmental influences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18(9): 923-931. doi: 10.1080/1744666X.2022.2106970

5. Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Biomed J.* 2021; 44: 172-182. doi: 10.1016/j.bj.2020.06.010

6. Damerau A, Gaber T. Modeling rheumatoid arthritis *in vitro*: From experimental feasibility to physiological proximity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 7916. doi: 10.3390/ijms21217916

7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov EL. *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)].

8. Клиппел Дж.Х., Стоун Дж.Х., Кроффорд Л.Дж., Уайт П.Х. (ред.). Ревматические заболевания: практическое руководство; в 3 т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014; 2. [Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds). *Rheumatic diseases: practical guide;* 3 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2014; 2. (In Russ.)].

9. Curran AM, Naik P, Giles JT, Darrah E. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: Pathogenic effectors and autoimmune targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 301-315. doi: 10.1038/s41584-020-0409-1

10. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA.* 2018; 320(13): 1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103

11. Chemin K, Gerstner C, Malmström V. Effector functions of $CD4^+$ T cells at the site of local autoimmune inflammation-lessons from rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2019; 10: 353. doi: 10.3389/fimmu.2019.00353

12. Kwon EJ, Ju JH. Impact of posttranslational modification in pathogenesis of rheumatoid arthritis: Focusing on citrullination, carbamylation, and acetylation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 10576. doi: 10.3390/ijms221910576

13. Komatsu N, Win S, Yan M, Huynh NC, Sawa S, Tsukasaki M, et al. Plasma cells promote osteoclastogenesis and periarticular bone loss in autoimmune arthritis. *J Clin Investig.* 2021; 131: e143060. doi: 10.1172/JCI143060

14. Coutant F. Pathogenic effects of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis – role for glycosylation. *Joint Bone Spine.* 2019; 86(5): 562-567. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.005

15. Jung SM, Kim KW, Yang CW, Park SH, Ju JH. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 263625. doi: 10.1155/2014/263625

16. Robert M, Miossec P. IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: From synovitis expression to circulating bioactive levels. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 14(5): 364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364

17. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis.* 2015; 18(4): 433-448. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2

18. Mueller AL, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SMH, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies. *Cells.* 2021; 10(11): 3017. doi: 10.3390/cells10113017

19. Singh JA. Treatment guidelines in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022; 48(3): 679-689. doi: 10.1016/j.rdc.2022.03.005

20. Debreova M, Culenova M, Smolinska V, Nicodemou A, Csobonyeiova M, Danisovic L. Rheumatoid arthritis: From synovium biology to cell-based therapy. 2022; 24: 365-375. doi: 10.1016/j.jcyt.2021.10.003

21. Jasim SA, Yumashev AV, Abdelbasset WK, Margiana R, Markov A, Suksatan W. Shining the light on clinical application of mesenchymal stem cell therapy in autoimmune diseases. *Stem Cell Ther*. 2022; 13(1): 101. doi: 10.1186/s13287-022-02782-7

22. Yang JH, Liu FX, Wang JH, Cheng M, Wang SF, Xu DH. Mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Potential roles in rheumatic diseases. *World J Stem Cells.* 2020; 12(7): 688-705. doi: 10.4252/wjsc.v12.i7.688

23. Jiang Q, Yang G, Liu Q, Wang S, Cui D. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2021; 12: 626193. doi: 10.3389/fimmu.2021.626193

24. Sarsenova M, Issabekova A, Abisheva S, Rutskaya-Moroshan K, Ogay V, Saparov A. Mesenchymal stem cell-based therapy for rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11592. doi: 10.3390/ijms222111592

25. Liu H, Li R, Liu T, Yang L, Yin G, Xie Q. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2020; 11: 1912. doi: 10.3389/fimmu.2020.01912

26. Luz-Crawford P, Hernandez J, Djouad F, Luque-Campos N, Caicedo A, Carrere-Kremer S, et al. Mesenchymal stem cell repression of Th17 cells is triggered by mitochondrial transfer. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10: 232. doi: 10.1186/s13287-019-1307-9

27. Vasilev G, Ivanova M, Ivanova-Todorova E, Tumangelova-Yuzeir K, Krasimirova E, Stoilov R, et al. Secretory factors produced by adipose mesenchymal stem cells downregulate Th17 and increase Treg cells in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2019; 39: 819-826. doi: 10.1007/s00296-019-04296-7

28. Song W, Craft J. T follicular helper cell heterogeneity: Time, space, and function. *Immunol Rev.* 2019; 288: 85-96. doi: 10.1111/imr.12740

29. Yap HY, Tee SZY, Wong MMT, Chow SK, Peh SC, Teow SY. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: Implications in clinical treatment and biomarker development. Cells. 2018; 7: 161. doi: 10.3390/cells7100161

30. Gowhari Shabgah A, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Ghasemi A, Ghoryani M, Mohammadi M. A significant decrease of BAFF, APRIL, and BAFF receptors following mesenchymal stem cell transplantation in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Gene.* 2020; 732: 144336. doi: 10.1016/j.gene.2020.144336

31. Gaugler B, Laheurte C, Bertolini E, Pugin A, Wendling D, Saas P, et al. Peripheral blood B cell subsets and BAFF/APRIL levels and their receptors are disturbed in rheumatoid arthritis but not in ankylosing spondylitis. *J Clin Cell Immunol*. 2013; 4: 2. doi: 10.4172/2155-9899.1000163

32. Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella M, Conforti A, Giorda E, Biagini S, et al. Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells. *Stem Cells Dev.* 2015; 24(1): 93-103. doi: 10.1089/scd.2014.0155

33. Pianta S, Bonassi Signoroni P, Muradore I, Rodrigues MF, Rossi D, Silini A, et al. Amniotic membrane mesenchymal cells-derived factors skew T cell polarization toward Treg and downregulate Th1 and Th17 cells subsets. *Stem Cell Rev Rep.* 2015; 11: 394-407. doi: 10.1007/s12015-014-9558-4

34. Zhou X, Jin N, Wang F, Chen B. Mesenchymal stem cells: A promising way in therapies of graft-versus-host disease. *Cancer Cell Int.* 2020; 20: 114. doi: 10.1186/s12935-020-01193-z

35. Liu H, Li R, Liu T, Yang LYi, Yin G, Xie QB. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2020; 11: 1912. doi: 10.3389/fimmu.2020.01912

36. Afzali B, Mitchell PJ, Scottà C, Canavan J, Edozie FC, Fazekasova H, et al. Relative resistance of human $CD4^+$ memory T cells to suppression by $CD4^+$, $CD25^+$ regulatory T cells: Memory cells as barriers to Treg-cell therapy. *Am J Transpl.* 2011; 11: 1734-1742. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03635.x

37. Luque-Campos N, Contreras-López RA, Paredes-Martínez MJ, Torres MJ, Bahraoui S, Wei M, et al. Mesenchymal stem cells improve rheumatoid arthritis progression by controlling memory T cell response. *Front Immunol.* 2019; 10: 798. doi: 10.3389/fimmu.2019.00798

38. Ribeiro A, Laranjeira P, Mendes S, Velada I, Leite C, Andrade P, et al. Mesenchymal stem cells from umbilical cord matrix, adipose tissue and bone marrow exhibit different capability to suppress peripheral blood B, natural killer and T cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013; 4: 125. doi: 10.1186/scrt336

39. Mareschi K, Castiglia S, Sanavio F, Rustichelli D, Muraro M, Defedele D, et al. Immunoregulatory effects on T lymphocytes by human mesenchymal stromal cells isolated from bone marrow, amniotic fluid, and placenta. *Exp Hematol.* 2016; 44: 138-150. doi: 10.1016/j.exphem.2015.10.009

40. Laranjeira P, Pedrosa M, Pedreiro S, Gomes J, Martinho A, Antunes B, et al. Effect of human bone marrow mesenchymal stromal cells on cytokine production by peripheral blood naive, memory and effector T cells. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 3. doi: 10.1186/scrt537

41. Hu C, Qian L, Miao Y, Huang Q, Miao P, Wang P, et al. Antigen-presenting effects of effector memory Vγ9Vδ2 T cells in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Immunol.* 2012; 9: 245-254. doi: 10.1038/cmi.2011.50

42. Liu X, Feng T, Gong T, Shen C, Zhu T, Wu Q, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit the function of allogeneic activated V γδ T lymphocytes *in vitro*. *BioMed Res Int.* 2015; 2015: 317801. doi: 10.1155/2015/317801

43. Hu C, Li L. The immunoregulation of mesenchymal stem cells plays a critical role in improving the prognosis of liver transplantation. *J Transl Med.* 2019; 17: 412. doi: 10.1186/s12967-019-02167-0

44. Saad A, Dietz AB, Herrmann SMS, Hickson LJ, Glockner JF, McKusick MA, et al. Autologous mesenchymal stem cells increase cortical perfusion in renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2777-2785. doi: 10.1681/ASN.2017020151

45. Saldana L, Bensiamar F, Valles G, Mancebo FJ, García-Rey E, Vilaboa N. Immunoregulatory potential of mesenchymal stem cells following activation by macrophage-derived soluble factors. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10: 58. doi: 10.1186/s13287-019-1156-6

46. Ren W, Hou J, Yang C, Wang H, Wu S, Wu Y, et al. Extracellular vesicles secreted by hypoxia pre-challenged mesenchymal stem cells promote non-small cell lung cancer cell growth and mobility as well as macrophage M2 polarization via miR-21-5p delivery. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38: 62. doi: 10.1186/s13046-019-1027-0

47. Yuan X, Qin X, Wang D, Zhang Z, Tang X, Gao X, et al. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c$^+$ dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients. *Nat Commun.* 2019; 10: 2498. doi: 10.1038/s41467-019-10491-8

48. Das T, Bergen IM, Koudstaal T, van Hulst JAC, van Loo G, Boonstra A, et al. DNGR1-mediated deletion of A20/Tnfaip3 in dendritic cells alters T and B-cell homeostasis and promotes autoimmune liver pathology. *J Autoimmun* 2019; 102: 167-178. doi: 10.1016/j.jaut.2019.05.007

49. Montesinos JJ, Lopez-Garcia L, Cortes-Morales VA, Arriaga-Pizano L, Valle-Ríos R, Fajardo-Orduña GR, et al. Human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells exposed to an inflammatory environment increase the expression of ICAM-1 and release microvesicles enriched in this adhesive molecule: Analysis of the participation of TNF-alpha and IFN-gamma. *J Immunol Res* 2020; 2020: 8839625. doi: 10.1155/2020/8839625

50. Cho KA, Lee JK, Kim YH, Park M, Woo SY, Ryu KH. Mesenchymal stem cells ameliorate B-cell-mediated immune responses and increase IL-10-expressing regulatory B cells in an EBI3-dependent manner. *Cell Mol Immunol* 2017; 14: 895-908. doi: 10.1038/cmi.2016.59

51. Goradel NH, Jahangiri S, Negahdari B. Effects of mesenchymal stem cellderived exosomes on angiogenesis in regenerative medicine, *Curr. Regenerat. Med.* 2018; 7(1): 46-53. doi: 10.2174/2468244086661803151012 32

52. Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, Movassaghpour A, Yousefi M. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A novel therapeutic paradigm, *J Cell Physiol.* 2020; 235(2): 706-717. doi: 10.1002/jcp.29004

53. Jasim SA, Yumashev AV, Abdelbasset WK, Margiana R, Markov A, Suksatan W, et al. Shining the light on clinical application of mesenchymal stem cell therapy in autoimmune diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2022; 13(1): 101. doi: 10.1186/s13287-022-02782-7

54. Fierabracci A, Del Fattore A, Luciano R, Muraca M, Teti A, Muraca M. Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation: The role of microvesicles. *Cell Transplant.* 2015; 24: 133-149. doi: 10.3727/096368913X675728

55. Kalluri R, Lebleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science. 2020; 367(6478): 6977. doi: 10.1126/science.aau6977

56. Wang S, Lei B, Zhang E, Gong P, Gu J, He L, et al. Targeted therapy for inflammatory diseases with mesenchymal stem cells and their derived exosomes: From basic to clinics. *Int J Nanomedicine.* 2022; 17: 1757-1781. doi: 10.2147/IJN.S355366

57. Sun Z, Shi K, Yang S, Liu J, Zhou Q, Wang G, et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications. Mol Cancer. 2018; 17(1): 147. doi: 10.1186/s12943-018-0897-7

58. Meng Q, Qiu B. Exosomal microRNA-320a derived from mesenchymal stem cells regulates rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte activation by suppressing CXCL9 expression. *Front Physiol.* 2020; 11: 441. doi: 10.3389/fphys.2020.00441

59. Liu H, Chen Y, Yin G, Xie Q. Therapeutic prospects of microRNAs carried by mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles in autoimmune diseases. Life Sci. 2021; 277: 119458. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119458

60. Wu H, Zhou X, Wang X, Cheng W, Hu X, Wang Y, et al. miR-34a in extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem cells reduces rheumatoid arthritis inflammation via the cyclin I/ATM/ATR/p53 axis. *J Cell Mol Med.* 2021; 25(4): 1896-1910. doi: 10.1111/jcmm.15857

61. Chen Z, Wang H, Xia Y, Yan F, Lu Y. Therapeutic potential of mesenchymal cell-derived miRNA-150-5p-expressing exosomes in rheumatoid arthritis mediated by the modulation of MMP14 and VEGF. *J Immunol.* 2018; 201(8): 2472-2482. doi: 10.4049/jimmunol.1800304

62. Huldani H, Jasim SA, Bokov DO, Abdelbasset WK, Shalaby MN, Thangavelu L, et al. Application of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as potential therapeutic tools in autoimmune and rheumatic diseases. *Int Immunopharmacol.* 2022; 106: 108634. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108634

63. Cosenza S, Toupet K, Maumus M, Luz-Crawford P, Blanc-Brude O, Jorgensen C, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis. *Theranostics.* 2018; 8(5): 1399-1410. doi: 10.7150/thno.21072

64. Abdelmawgoud H, Saleh A. Anti-inflammatory and antioxidant effects of mesenchymal and hematopoietic stem cells in a rheumatoid arthritis rat model. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27: 873-880. doi: 10.17219/acem/73720

65. Álvaro-Gracia JM, Jover JA, García-Vicu-a R, Carre-o L, Alonso A, Marsal S, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): Results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 196-202. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208918

66. Wang L, Wang L, Cong X, Liu G, Zhou J, Bai B, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: Safety and efficacy. *Stem Cells Dev.* 2013; 22: 3192-3202. doi: 10.1089/scd.2013.0023

67. Zhang Q, Li Q, Zhu J, Guo H, Zhai Q, Li B, et al.. Comparison of therapeutic effects of different mesenchymal stem cells on rheumatoid arthritis in mice. *Peer J.* 2019; 3: 7: e7023. doi: 10.7717/peerj.7023

68. Timin AS, Peltek OO, Zyuzin MV, Muslimov AR, Karpov TE, Epifanovskaya OS, et al. Safe and effective delivery of antitumor drug using mesenchymal stem cells impregnated with submicron carriers. ACS Appl Mater Interfaces. 2019; 11(14): 13091-13104. doi: 10.1021/acsami.8b22685

69. Vader P, Mol EA, Pasterkamp G, Schiffelers RM. Extracellular vesicles for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016; 106: 148-156. doi: 10.1016/j.addr.2016.02.006

70. Kim KW, Kim HJ, Kim BM, Kwon YR, Kim HR, Kim YJ. Epigenetic modification of mesenchymal stromal cells enhances their suppressive effects on the Th17 responses of cells from rheumatoid arthritis patients. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9: 208. doi: 10.1186/s13287-018-0948-4

71. Thery C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018; 7: 1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750

72. He X, Dong Z, Cao Y, Wang H, Liu S, Liao L, et al. MSC-derived exosome promotes M2 polarization and enhances cutaneous wound healing. *Stem Cells Int.* 2019; 2019: 7132708. doi: 10.1155/2019/7132708

73. Reis M, Mavin E, Nicholson L, Green K, Dickinson AM, Wang XN. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate dendritic cell maturation and function. *Front Immunol.* 2018; 9: 2538. doi: 10.3389/fimmu.2018.02538

74. Matheakakis A, Batsali A, Papadaki HA, Pontikoglou CG. Therapeutic implications of mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in autoimmune diseases: From biology to clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(18): 10132. doi: 10.3390/ijms221810132

75. Kahmini FR, Shahgaldi S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as novel cell-free therapy for treatment of autoimmune disorders. *Exp Mol Pathol.* 2021; 118: 104566. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104566

76. Lu Y, Zhou Y, Zhang R, Wen L, Wu K, Li Y, et al.. Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles promote recovery following spinal cord injury via improvement of the integrity of the blood-spinal cord barrier. *Front Neurosci.* 2019; 13: 209. doi: 10.3389/fnins.2019.00209

77. Lopez-Santalla M, Fernandez-Perez R, Garin MI. Mesenchymal stem/stromal cells for rheumatoid arthritis treatment: An update on clinical applications. *Cells.* 2020; 9: 1852. doi: 10.3390/cells9081852

78. Nooshabadi VT, Mardpour S, Yousefi-Ahmadipour A, Allahverdi A, Izadpanah M, Daneshimehr F, et al. The extracellular vesicles-derived from mesenchymal stromal cells: A new therapeutic option in regenerative medicine. *J Cell Biochem*. 2018; 119: 8048-8073. doi: 10.1002/jcb.26726

Сведения об авторах

Такоева Елена Астановна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; старший преподаватель кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: elena_takoeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7248-5244

Кокаев Ромеш Иванович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клеточных технологий, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: romeshkokaev@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2326-1348

Ислаев Алтынбек Азраткулович – младший научный сотрудник отдела клеточных технологий, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: altin_islaev91@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7800-8593

Information about the authors

Elena A. Takoeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies, Institute of Biomedical Research – Branch of the Vladikavkaz Scientific Center, Russian Academy of Sciences; Senior Lecturer at the Department of Pathological Physiology, North Ossetian State Medical Academy, e-mail: elena_takoeva@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7248-5244

Romesh I. Kokaev – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Cell Technologies, Institute of Biomedical Research – Branch of the Vladikavkaz Scientific Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor at the Department of Normal Physiology, North Ossetian State Medical Academy, e-mail: romeshkokaev@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2326-1348

Altynbek A. Islaev – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies, Institute of Biomedical Research – Branch of the Vladikavkaz Scientific Center, Russian Academy of Sciences; Teaching Assistant at the Department of Normal Physiology, North Ossetian State Medical Academy, e-mail: altin_islaev91@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7800-8593