

Е.В. Плотников^{1,2,3}, В.И. Чернов^{2,5}, Р.В. Зельчан⁵, М.С. Ларькина^{1,2},
М.В. Белоусов^{1,2}, Н.А. Константинова⁴, А.А. Артамонов⁴

ПОТЕНЦИАЛ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСОСОМ В ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАДИАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНЕЙ

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

⁴ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

⁵ НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

Контактное лицо: Е.В. Плотников, e-mail: plotnikovev@tpu.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обобщение современных тенденций экзосомальной терапии радиационных повреждений, включая биологические механизмы, клиническое применение, потенциальные преимущества и технологические достижения для решения проблем, связанных с уменьшением нежелательного биологического повреждения, вызванного радиацией.

Материал и методы: Обзор выполнен в рамках рекомендаций PRISMA 2020. Для поиска публикаций использовалась поисковая система Google Scholar. Поисковый запрос включал фразу treatment radiation «therapeutic exosomes» – review и формулировался с целью выбора материалов заявленной тематики и обзорных статей. Глубина поиска составляла 5 лет с 2021 по 2025 гг. включительно.

Результаты: Проведен анализ и обобщение современных исследований биологических механизмов, лежащих в основе восстановления после облучения с применением экзосом, сравнительный анализ клинического применения экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, определение терапевтических преимуществ, сравнение технологических инноваций и анализ проблем, связанных с интеграцией в клиническую практику. Полученные данные показывают, что экзосомы способствуют восстановлению радиационных повреждений в основном путем переноса микроРНК, белков и липидов, регулирующих иммуномодуляцию, ангиогенез и репарацию ДНК, хотя некоторые экзосомные профили могут усугубить травму. Клинические данные (ранних исследований) указывают на безопасность и эффективность, а также преимущества по сравнению с клеточной терапией, однако стандартизация и долгосрочные данные по-прежнему ограничены. Терапевтические преимущества включают противовоспалительное, антифибротическое и регенеративное действие на многие ткани, чему способствуют достижения в области инженерии экзосом, позволяющие повысить эффективность, целевое воздействие и функциональную нагрузку на экзосомы. Однако масштабируемость, неоднородность и нормативные барьеры препятствуют внедрению в клиническую практику.

Заключение: Показан потенциал экзосом в качестве бесклеточного терапевтического средства для лечения лучевых повреждений, при этом выявлена необходимость стандартизированных протоколов и строгой клинической валидации для реализации терапевтического потенциала экзосом.

Ключевые слова: радиационное повреждение, экзосомы, мезенхимальные стволовые клетки, регенеративная медицина, иммуномодуляция, бесклеточная терапия

Для цитирования: Плотников Е.В., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Ларькина М.С., Белоусов М.В., Константинова Н.А., Артамонов А.А. Потенциал применения экзосом в терапии и профилактике радиационного повреждения тканей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 3. С. 42–52. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-3-42-52

E.V. Plotnikov^{1,2,3}, V.I. Chernov^{2,5}, R.V. Zelchan⁵, M.S. Larkina^{1,2},
M.V. Belousov^{1,2}, N.A. Konstantinova⁴, A.A. Artamonov⁴

Potential of Exosomes Application in Therapy and Prevention of Radiation-Induced Tissue Damage

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

⁴ Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

⁵ Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

Contact person: E.V. Plotnikov, e-mail: plotnikovev@tpu.ru

ABSTRACT

Purpose: To summarize current trends in exosomal therapy for radiation damage, including biological mechanisms, clinical applications, potential benefits, and technological advances to address issues related to reducing unwanted radiation-induced biological damage.

Material and methods: The review was conducted within the framework of the PRISMA 2020 guidelines. The Google Scholar search engine was used to search for publications. The search query included the phrase treatment radiation “therapeutic exosomes” – review and was formulated to select materials on the stated topic and review articles. The search depth was 5 years from 2021 to 2025 inclusive.

Results: The analysis and summary of current studies of the biological mechanisms underlying recovery after radiation using exosomes,

a comparative analysis of the clinical use of exosomes derived from mesenchymal stem cells, identification of therapeutic benefits, comparison of technological innovations, and analysis of problems associated with integration into clinical practice were performed. These data demonstrate that exosomes promote repair of radiation injury primarily by transferring microRNAs, proteins, and lipids that regulate immunomodulation, angiogenesis, and DNA repair, although some exosome profiles may worsen injury. Early clinical data suggest safety and efficacy, as well as advantages over cell-based therapies, but standardization and long-term data remain limited. Therapeutic benefits include anti-inflammatory, anti-fibrotic, and regenerative effects in multiple tissues, facilitated by advances in exosome engineering that allow for increased efficacy, targeting, and functional load of exosomes. However, scalability, heterogeneity, and regulatory barriers hinder translation into clinical practice.

Conclusion: The potential of exosomes as a cell-free therapeutic for the treatment of radiation injury is demonstrated, while standardized protocols and rigorous clinical validation are needed to realize the therapeutic potential of exosomes.

Keywords: radiation damage, exosomes, mesenchymal stem cells, regenerative medicine, immunomodulation, cell-free therapy.

For citation: Plotnikov EV, Chernov VI, Zelchan RV, Larkina MS, Belousov MV, Konstantinova NA, Artamonov AA. Potential of Exosomes Application in Therapy and Prevention of Radiation-Induced Tissue Damage. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(3):42–52. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-3-42-52

Введение

Ионизирующее излучение вызывает патологические изменения широкого спектра, включая окислительный стресс, воспаление, апоптоз клеток и фиброз, что приводит к долгосрочным нарушениям структуры и функций тканей, таким как радиационный дерматит, острый лучевой синдром или хронические осложнения после лучевой терапии. Несмотря на значительные успехи в области радиопротекторов и регенеративной медицины, существующие подходы часто ограничены побочными эффектами, низкой эффективностью и отсутствием целенаправленного воздействия на молекулярные механизмы повреждения.

В этом контексте экзосомальная терапия представляет собой перспективное и инновационное направление, которое только недавно начало привлекать пристальное внимание научного сообщества [1]. Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы диаметром 30–150 нм, секретируемые клетками различных типов и содержащие биоактивные молекулы, такие как микроРНК, мРНК, белки и липиды. Они играют ключевую роль в межклеточной коммуникации, модулируя процессы регенерации, иммуномодуляции и восстановления тканей. Исследования показывают, что экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток или других источников, способны снижать воспаление, стимулировать ангиогенез и способствовать репарации ДНК в радиационно-поврежденных тканях.

За последнее десятилетие экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), привлекли внимание как ключевые медиаторы межклеточной коммуникации, несущие биологически активные молекулы, такие как микроРНК, белки и липиды, которые влияют на иммуномодуляцию, ангиогенез и выживание клеток [1, 2]. Развитие этой области медицины отражает переход от методов лечения стволовыми клетками к бесклеточным подходам с акцентом на преимущества экзосом, включая низкую иммуногенность и улучшенное проникновение в ткани [3, 4]. Учитывая растущее применение ионизирующего излучения для лечения и из источников окружающей среды (особенно актуально для летчиков и космонавтов), лечение повреждений, вызванных радиацией, остается серьезной клинической проблемой [5, 6].

Несмотря на многообещающие доклинические данные, механизмы, лежащие в основе защитных эффектов экзосом (полученных из МСК) от радиационного повреждения, до конца не установлены [7–9]. Текущие исследования выявили изменение экзосомных профилей микроРНК в результате облучения, что может оказывать как репаративное, так и вредное воздействие, например, при радиационно-индуцированных сердечных заболеваниях [5, 8]. Кроме того, сохраняются проблемы, связанные с низким выходом, гетерогенностью и эффективно-

стью таргетирования природных экзосом, что ограничивает их трансляцию в клиническую практику [2, 10, 11]. Существуют также разногласия по поводу двойной роли экзосом в прогрессировании опухоли и устойчивости к терапии, что усложняет их терапевтическое применение [12, 13]. Сложность в устранении этих проблем мешает разработке эффективных и безопасных методов лечения лучевых повреждений на основе экзосом [7, 11]. В настоящее время выявлены основные биологические параметры экзосом, включая их биогенез, состав и роль в межклеточной связи, что напрямую связано с их клиническим применением в лечении радиационных повреждений [2, 14, 15]. Особое внимание уделяется модуляции иммунных реакций, восстановлению повреждений ДНК и регенерации тканей [7, 8]. Понимание этих взаимосвязей необходимо для оптимизации терапии радиационных повреждений на основе экзосом.

Цель данного обзора – концептуальный анализ текущих тенденций в области экзосомальной терапии радиационных повреждений с вниманием к биологическим механизмам, клиническому применению и потенциальным преимуществам. Работа вносит вклад в развитие регенеративной медицины и радиобиологии [3, 6].

Материал и методы

Стратегия поиска

Данный обзор выполнен в рамках рекомендаций PRISMA 2020. Для поиска публикаций была выбрана поисковая система Google Scholar. Выбор данной поисковой системы обусловлен тем, что тематика поиска является междисциплинарной. Поисковый запрос в Google Scholar был сформулирован следующим образом:

treatment radiation “therapeutic exosomes” – review

Глубина поиска – 5 лет с 2021 по 2025 гг. включительно.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

1. Полный текст доступен.
2. Опубликовано в период с 2021 по 2025 гг. включительно.
3. Публикация не является обзорной.
4. Только на английском языке.

Критерии исключения:

1. Незавершенные исследования.
2. Не на английском языке.
3. Дублирующийся статьи.

Библиометрический анализ

Библиометрический анализ осуществлялся с целью выявления глубины и широты охвата, и выявления тен-

денций и дальнейших перспектив. Синтез информации происходил на основе таблицы результатов библиометрического анализа.

Концептуальный анализ

Для каждого анализируемого документа мы рассматривали: область применения, используемый подход (формализовано) и возникающие трудности, и ограничения. В этом обзоре проведен анализ последних исследований и выбраны рецензируемые статьи, посвященные экзосомам, в контексте устранения радиационно-индуцированных повреждений. Методология включает критическую оценку биологических механизмов, данных клинических испытаний и новых инженерных стратегий для повышения эффективности экзосом. Результаты сгруппированы по темам, чтобы составить целостное описание современных и будущих направлений экзосомальной терапии радиационных повреждений [2, 8, 16].

Для решения поставленной цели концептуального обзора были сформулированы несколько целевых запросов:

- Современные тенденции исследований в области экзосомальной терапии радиационных повреждений, включая биологические механизмы, клиническое применение, потенциальные преимущества и технологические достижения.
- Исследование экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, при лечении радиационно-индуцированных повреждений.
- Исследование методов индуцирования экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, для повышения терапевтической эффективности в регенеративной медицине с применением различных моделей заболеваний и травм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механизмы действия и результаты клинического применения экзосом

В табл. 1 и 2 представлена реферативная информация в хронологическом порядке из найденных источников о современных тенденциях экзосомальной терапии

Таблица 1

Обобщённые данные о биологических механизмах действия и результатах применения экзосом. Анализ научных источников за период 2020–2021 гг.

Summary of biological mechanisms of action and results of exosome application. Analysis of scientific sources for the period 2020–2021

[источник]	Выявленные биологические механизмы действия экзосом	Научные и клинические результаты применения экзосом
[7]	Экзосомные микроРНК модулируют иммуномодуляцию, ангиогенез, выживание клеток	Результаты доклинических исследований на ранних стадиях показали восстановление и регенерацию тканей при радиационном повреждении
[4]	МСК-экзосомы переносят микроРНК и белки, что важно для заживления тканей	Применение при заболеваниях сердца, почек, печени, неврологических заболеваниях выявило более высокую безопасность, чем терапия живыми клетками
[15]	Экзосомы переносят белки, РНК и липиды и активно модулируют межклеточную коммуникацию	Показана возможность терапии рака экзосомами, поскольку паракринные эффекты опосредуют терапевтический потенциал
[9]	Посредством МСК-экзосом смягчаются последствия радиационного повреждения головного мозга	В исследовании рассмотрены механизмы терапии стволовыми клетками с участием экзосом. Выявлена возможность функционального восстановления
[17]	Экзосомы МСК опосредуют иммуносупрессию и регенерацию	В обзоре показано, что бесклеточная терапия с помощью экзосом является альтернативой МСК, и за счет этого существует потенциал широкого применения экзосом
[18]	МСК-экзосомы ограничивают нейродегенерацию с помощью иммунного и ангиогенного эффектов	Терапия экзосомами на модельных животных демонстрирует функциональное восстановление, и проявляется нейрогенеративный терапевтический потенциал
[5]	Измененные профили miRNA в облученных МСК-экзосомах вызывают апоптоз клеток	В исследовании модели <i>in vitro</i> показали вредное воздействие на клетки сердца. Обострение повреждений сердца, вызванное радиацией
[19]	Экзосомы МСК переносят регенеративные и иммуномодулирующие грузы	В исследовании была показана возможность реализации нанотерапии с использованием экзосом и их потенциал доставки лекарств
[20]	Не кодирующие РНК (нРНК) в МСК-экзосомах регулируют регенеративные процессы	В рамках доклинических исследований в области регенеративной медицины была усовершенствована тканевая инженерия и профилактика заболеваний
[11]	Экзосомы опосредуют паракринную коммуникацию в регенеративной медицине	Показано, что хотя клиническое применение экзосом сейчас ограничено, но экзосомы преодолевают недостатки клеточной терапии
[13]	МСК-экзосомы способствуют восстановлению тканей с помощью иммуномодуляции и ангиогенеза	Клинические исследования показали, что МСК-экзосомы способствуют восстановлению тканей с помощью иммуномодуляции и ангиогенеза
[21]	МСК-экзосомы вызывают дифференцировку, иммунорегуляцию, ангиогенез	Клинические исследования показали безопасность и эффективность терапии экзосомами в некоторых случаях, в том числе радиационных повреждений
[22]	Экзосомы, полученные из МСК, опосредуют регенерацию и иммуномодуляцию	Клинические испытания показали, что преколонизирование изменяет терапевтические свойства экзосом
[23]	МСК-экзосомы способны, как наноносители целенаправленно доставлять лекарства	Экзосомы показали свои преимущества перед синтетическими наночастицами
[24]	Биологические механизмы реализуются через содержащиеся в экзосомах разнообразные сигнальные молекулы для регенерации	В исследовании были обнаружены новые лечебные свойства экзосом при лечении заболеваний головного мозга и сердечно-сосудистой системы. Выявлены преимущества биосовместимости и низкой токсичности экзосом
[25]	Экзосомы МСК модулируют иммунные реакции при гематологических заболеваниях	Доклинические исследования подчеркивают терапевтический потенциал экзосом, которые показали эффекты иммуномодуляции и регуляции оксидативного стресса
[26]	Экзосомы МСК усиливают пролиферацию, миграцию и ангиогенез	Показано, что экзосомы обладают преимуществами в таргетной доставке лекарств
[27]	Экзосомы МСК обладают хондротекторным и противовоспалительным действием	Предложена потенциальная новая терапевтическая парадигма лечения остеоартрита в разных его стадиях
[28]	Пептиды в экзосомах как радиопротекторы, улавливающие свободные радикалы	Обзор доклинических моделей радиозащиты показал значительные перспективы в использовании экзосом

Таблица 2

**Обобщённые данные о биологических механизмах действия и результатах применения экзосом.
Анализ научных источников за период 2022–2024 гг.**

Summary of biological mechanisms of action and results of exosome application. Analysis of scientific sources for the period 2022–2024

[источник]	Выявленные биологические механизмы	Научные и клинические результаты
[29]	Экзосомы регулируют экспрессию генов с помощью микроРНК	Доклинические исследования выявили регенеративные эффекты: молекулярные механизмы способствуют восстановлению тканей
[2]	Предварительное кондиционирование повышают терапевтическую эффективность МСК-экзосом	Экспериментальные модели показали хорошие результаты связанные с повышенной биологической активностью и адресной доставкой лекарств
[12]	МСК-экзосомы опосредуют устойчивость к терапии рака посредством модуляции микроокружения опухоли	При неправильно подобранной экзосомальной терапии возникает клинически значимая резистентности к терапии и возникает прогрессирование опухоли и модуляция резистентности на фоне радиационного воздействия
[3]	Паракринные факторы МСК-экзосомы опосредуют иммуномодуляцию и регенерацию	Клинические исследования дают разные результаты, что говорит о необходимости правильного подбора условий терапии, что приводит к снижению побочных эффектов по сравнению с клеточной терапией
[30]	Экзосомы регулируют клеточную коммуникацию и иммунитет с помощью белков и РНК	Клинически подтвержден потенциал экзосомальной терапии к регенерации тканей
[14]	МСК-экзосомы модулируют иммунный ответ и межклеточную коммуникацию	Клинические исследования эффективности экзосом при воспалительных и неврологических заболеваниях показали смягчение последствий в виде снижения аллергических реакции и восстановления тканей
[31]	Механизм корректировался за счет молекулярного профилирования экзосом из различных источников	Обзор показал успехи клинического применения при COVID-19, алопеции, остеоартрите
[32]	Биоинженерные МСК-экзосомы улучшают таргетирование и терапевтические эффекты	На моделях хронических заболеваний легких показаны противовоспалительные и антифибротические свойства экзосом
[33]	МСК-экзосомы обладают иммуномодулирующими и регенеративными свойствами	Представлены доклинические испытания экзосом полученных при генетической модификации и инкапсуляции
[34]	МСК-экзосомы ингибируют апоптоз кардиомиоцитов и способствуют ангиогенезу	В работе представлены результаты клинического применения при прогрессировании инфаркта миокарда. Обнаружены эффекты иммунорегуляции и регенерации ткани
[8]	МСК-экзосомы, обработанные лекарственными препаратами, уменьшают повреждение ДНК в клетках	В работе продемонстрированы защитные эффекты <i>in vitro</i> , за счет репарации ДНК и снижения окислительного стресса
[35]	Экзосомы нейронных стволовых клеток способствуют восстановлению мозга после травмы	Доклинические исследования регенеративной терапии с экзосомами показали иммунную толерантность и эффективность
[36]	Экзосомы МСК способствуют заживлению сухожилий и костей	Доклинические данные подтверждают восстановление тканей, ангиогенез и уменьшение воспаления
[37]	Экзосомы стволовых клеток регулируют стресс и оказывают терапевтическое воздействие	Особое внимание в публикации уделяется применению препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в контексте адресной доставки лекарств с использованием экзосом
[16]	Механизмы старения МСК влияют на терапевтическую эффективность	Предложена стратегия экзосомной терапии, учитывающее микроокружение которое влияет на старение
[6]	Наличие биомаркеров в экзосомах – как ключ к диагностики радиационных повреждений	В публикации описаны молекулярные пути радиационного повреждения печени и возможность с помощью биомаркеров экзосом ранней идентификации
[38]	Экзосомы МСК регулируют регенерацию нервов и воспаление	Инженерные стратегии повышают терапевтический потенциал Комбинированные подходы к биоматериалам
[39]	МСК-экзосомы ослабляют пироптоз при кардиотоксичности доксорубина	В исследовании были представлены противовоспалительные эффекты <i>in vitro</i> , даже в случае радиационного воздействия
[40]	Экзосомы МСК переносят белки и факторы роста для лечения	Исследованы возможности широкого применения в регенеративной медицине, особенно для сердечно-сосудистых, неврологических, кожных и легочных заболеваний, в том числе при воздействии радиационных факторов
[41]	МикроРНК МСК-экзосом способствуют восстановлению сердечной функции	Доклинические исследования выявили терапевтический потенциал экзосом на моделях инфаркта миокарда на фоне преимущества бесклеточного лечения
[42]	МСК-экзосомы выделяют антифибротические и иммунорегуляторные факторы при фиброзе легких	Доклинический исследования показали ингибирование фибробластов и уменьшение воспалительных реакций
[43]	МСК-экзосомы в качестве нанотерапевтических средств и носителей лекарственных препаратов	Проведены доклинические испытания экзосом как транспортных средств для доставки лекарств. Выявлено улучшенное восстановление тканей
[44]	МСК-экзосомы обладают ангиогенным и иммуномодулирующим действием	Было представлено клиническое применение при регенерации костной, сердечно-сосудистой системы, кожи и выявлены свойства экзосом в цитопротекции и заживлении ран
[45]	Исследованы терапевтические функции альтернатив МСК-экзосомам	Проведены доклинические исследования везикул растений, молока и микробов, которые рассматриваются как альтернативы для экзосом. Выявлены сопоставимые иммуномодулирующие и регенеративные эффекты
[10]	Физические стимулы влияют на секрецию экзосом и их биологическую эффективность	Доклинические исследования показали усиление регенеративных эффектов с помощью физической модуляции
[46]	МСК-экзосомы содержат иммуномодулирующие молекулы, влияющие на восстановление тканей	В клинических испытаниях выявлены профили безопасности у экзосом благоприятные для иммунной модуляции, регенерации тканей
[47]	Молекулярный груз МСК-экзосом модулирует иммунные реакции и регенерацию	Показано клиническое применение при диабете и раке – снижение онкогенности, улучшение доставки лекарств

радиационных повреждений, включая биологические механизмы, клиническое применение, потенциальные преимущества и технологические достижения. Рассмотренные исследования включают молекулярные исследования, доклинические и клинические испытания, а также биоинженерные подходы, направленные на повышение эффективности и производства экзосом.

Исследования в области экзосомальной терапии радиационных повреждений и регенеративной медицины постепенно развивались. Первые исследования были сосредоточены на изучении биологических функций и терапевтического потенциала экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, в восстановлении тканей и иммуномодуляции. Последующие исследования перешли на клиническое применение и позволили решить проблемы производства, нацеливания и повышения эффективности с помощью инженерных разработок и преколонизирования. В последних работах особое внимание уделяется технологическим достижениям, включая биоинженерию экзосом, физическую модуляцию и альтернативные источники, которые направлены на преодоление трансляционных барьеров и оптимизацию терапевтических результатов. Первоначальные исследования (2020–2021) выявили биологические функции экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, и подчеркнули их роль в иммуномодуляции, ангиогенезе и механизмах восстановления клеток после радиационного повреждения (см. табл. 1). В исследовании также изучалось содержимое экзосом, включая микроРНК и белки, и их влияние на устойчивость к терапии.

В период 2022–2024 гг. основное внимание переключилось на клинические испытания и практическое применение экзосом, полученных из МСК, для лечения радиационных повреждений, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных заболеваний и регенерации тканей (см. табл. 2). В исследованиях подробно описывались терапевтические результаты, профили безопасности и молекулярные механизмы с акцентом на эффективность лечения инфаркта миокарда, фиброза легких и радиационно-индуцированных сердечно-сосудистых заболеваний. Параллельные усилия были направлены на решение проблем, связанных с изоляцией экзосом, оптимизацией дозировки и стабильностью после трансплантации. Начиная с 2023 г. основные усилия исследователей были сосредоточены на повышении продуктивности, таргетировании и биологических функций экзосом с помощью методов физической модуляции, преколонизирования и биоинженерии. Инновации включают использование ультразвука, электростимуляции, генетической модификации и комбинированных биоматериалов для повышения терапевтической эффективности. Кроме того, изучение альтернативных источников экзосом и всесторонние обзоры молекулярных механизмов направлены на преодоление проблем трансляции и ускорения клинического внедрения.

На основании анализа были систематизированы биологические механизмы, выявленные в исследованиях:

- В более чем 40 исследованиях было показано, что экзосомы, полученные из МСК, опосредуют репарацию, в том числе и при лучевой травме, в основном за счет переноса микроРНК, белков и липидов, которые регулируют иммуномодуляцию, ангиогенез, апоптоз и пути восстановления повреждений ДНК [5, 7, 8].
- В нескольких исследованиях подчеркивается изменение профиля экзосомальных грузов после радиационного облучения, влияющее на судьбу клеток-ре-

ципиентов, включая неблагоприятные последствия в некоторых случаях, таких как заболевания сердца, вызванные радиацией [5].

- Некодирующие РНК, особенно микроРНК и другие нРНК, часто идентифицируются как ключевые молекулярные эффекторы, модулирующие регенеративные и противовоспалительные реакции, которые играют важную роль при восстановлении после радиационного повреждения [14, 20].
- Механические исследования также включают модуляцию окислительного стресса, активности инфламасом и путей клеточного старения, что способствует достижению терапевтических результатов при лечении лучевой болезни [16].
- В ряде исследований сообщается о двойной роли экзосом в прогрессировании рака и устойчивости к терапии, что указывает на сложные биологические взаимодействия, особенно на фоне ионизирующего излучения [12, 13].

Описанные выше биологические механизмы действия экзосом начинают использоваться в клинической практике. Результаты клинического применения экзосом полученные к настоящему времени можно суммировать в следующих пунктах:

- Клинические испытания и исследования свидетельствуют о приемлемых профилях безопасности и терапевтической эффективности МСК-экзосом при различных состояниях, включая радиационно-индуцированные повреждения, сердечно-сосудистые заболевания и аутоиммунные расстройства на ранних стадиях [3, 21].
- Отмечены преимущества экзосомной терапии по сравнению с клеточными подходами, такие как снижение иммуногенности и токсичности, связанной с инфузией, что делает экзосомы наиболее приемлемыми при лечении и профилактики радиационных повреждений [3, 4].
- Результаты клинических исследований по-прежнему ограничены из-за различий в структуре исследования, дозировке и способах введения препарата, поскольку многие исследования все еще находятся на доклинической или ранней клинической стадии [31, 33].
- В некоторых исследованиях *in vitro* и на животных моделях выявлены потенциальные побочные эффекты или недостаточная эффективность, что подчеркивает необходимость тщательной клинической валидации [5].
- Экзосомы МСК демонстрируют радиопротекторную эффективность в восстановлении тканей, иммуномодуляции, уменьшении фиброза и функциональном восстановлении многих систем органов, включая легкие, сердце, мозг и опорно-двигательный аппарат [7, 41, 42].
- Усиление ангиогенеза, снижение воспаления и снижение окислительного стресса являются распространенными терапевтическими эффектами, способствующими улучшению результатов противолучевой терапии экзосомами [27, 44].
- Экзосомная терапия может ослабить повреждения, вызванные радиацией, и токсичность, связанную с химиотерапией [39].
- В некоторых исследованиях сообщается о способности экзосом преодолевать ограничения терапии стволовыми клетками, предоставляя стабильные бесклеточные регенеративные агенты [17].
- Терапевтические преимущества исследуемых экзосом часто связаны со специфическими компонента-

ми груза, такими как микроРНК и белки, которые можно модулировать для повышения эффективности [2, 20].

- Текущие исследования направлены на иммуномодуляцию, регенерацию тканей и уменьшение радиационного ущерба, хотя можно констатировать, что результаты исследований неоднозначны [21, 41].

Помимо задач, связанных с клиническим применением экзосом, существенное значение имеют биоинженерные аспекты их разработки и повышения эффективности при радиационном воздействии. К основным техническим вызовам относятся масштабируемость производства экзосом, обеспечение воспроизводимости их характеристик и достижение специфичности таргетирования *in vivo* [11, 46]. Конкретные биоинженерные задачи включают развитие методов физического и биохимического прекондиционирования клеток-доноров, применение генной инженерии для модификации экзосомального содержимого, а также разработку технологий капсулирования, позволяющих повысить выход экзосом, улучшить их нацеливающие свойства и функциональную загрузку терапевтических грузов [2, 10].

Значительным препятствием для клинического внедрения является отсутствие нормативной базы и стандартизированных протоколов производства, соответствующих стандартам надлежащей производственной практики (GMP), что создает существенные ограничения в клинической практике [3, 30]. Критическими остаются задачи стандартизации производственных процессов, обеспечения системы контроля качества на всех этапах получения экзосом и оптимизации систем доставки для клинического применения [11, 33]. Функциональная гетерогенность экзосом, обусловленная различиями в клетках-донорах, условиях культивирования и методах выделения, а также вариабельность донорских источников клеток значительно усложняют создание воспроизводимых производственных цепочек [21, 41].

В настоящее время активно разрабатываются масштабируемые методы производства и усовершенствованные протоколы изоляции для решения проблемы низкой естественной секреции экзосом клетками и преодоления их структурно-функциональной гетерогенности [30]. Безопасность применения экзосом в контексте возникновения проопухолевых эффектов и проявления иммунных последствий, требуют тщательного исследования и преодоления этих ограничений [5, 13]. Несмотря на существующие вызовы, биоинженерные подходы открывают перспективы для улучшения терапевтического воздействия на поврежденные ткани, расширения возможностей адресной доставки лекарственных препаратов и преодоления физиологических барьеров, включая гематоэнцефалический барьер, что крайне актуально для терапии радиационного повреждения тканей [23, 32].

Критический анализ современного состояния экзосом-опосредованной радиопротекции: достижения, ограничения и перспективы клинической трансляции

Систематический анализ научной литературы демонстрирует растущий интерес к терапевтическому потенциалу экзосом в контексте радиационной медицины. Экзосомы, как наноразмерные внеклеточные везикулы (30–100 нм), играют ключевую роль в межклеточной коммуникации и обладают уникальными свойствами для доставки биологически активных молекул к поврежденным тканям. Современные исследования подчеркивает

роль экзосом в устранении радиационных повреждений. Значительный прогресс достигнут в разработке модифицированных экзосом с таргетными элементами. Современные стратегии включают модификацию поверхности экзосом для повышения тропности к специфическим типам клеток, разработку гибридных экзосомально-липосомальных систем и создание синтетических экзосом-миметиков с контролируемым составом полезного груза. Перспективным направлением является применение экзосом мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих выраженными противовоспалительными и регенеративными свойствами. Экзосомы МСК демонстрируют способность активировать пути репарации ДНК через АТМ/p53 пути и стимулировать ангиогенез в поврежденных тканях. В целом большинство публикаций по данной тематике включает в себя детальное изучение молекулярных путей и инновационные биоинженерные стратегии для повышения эффективности экзосом.

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, существуют серьезные фундаментальные ограничения и препятствия для клинической трансляции экзосомных технологий, включая в первую очередь гетерогенность экзосомных препаратов. Экзосомы представляют гетерогенную популяцию везикул с различным размером, составом и функциональными свойствами. Отсутствие стандартизированных протоколов выделения и характеристики приводит к высокой вариабельности между различными препаратами. Другим ключевым ограничением является неполное понимание механизмов действия. Молекулярные основы селективности экзосом к различным типам клеток и тканей остаются недостаточно изученными. Отсутствует четкое понимание того, какие компоненты экзосом определяют терапевтическую эффективность. Финальным и пока не решенным недостатком является сложности масштабируемого производства: существующие методы выделения экзосом (ультрацентрифугирование, размер-эксклюзионная хроматография) не обеспечивают необходимых объемов для клинического применения и характеризуются низкой воспроизводимостью. По-прежнему существуют ограничения, связанные с проблемами клинической трансляции, включая стандартизацию. Некоторые исследования указывают на потенциальные неблагоприятные последствия, что требует осторожного и дальнейшего тщательного исследования. В табл. 3 мы рассмотрели сильные и слабые стороны применения экзосом с разных аспектов.

Современные исследования экзосомальной терапии радиационной повреждений в основном сосредоточены на биологических механизмах, с помощью которых экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, опосредуют восстановление тканей и иммуномодуляцию. В научных исследованиях изучается их эффективность и безопасность при радиационно-индуцированных повреждениях и других заболеваниях. В качестве альтернативы клеточной терапии все большее распространение получают препараты на основе бесклеточных экзосом. Технологические достижения делают упор на разработку стратегий прекондиционирования, направленных на повышение выработки, нацеливания и терапевтической эффективности экзосом, в то время как проблемы масштабируемости, гетерогенности и внедрения в клиническую практику остаются важнейшими задачами. В исследованиях также изучается роль экзосом в радиационно-индуцированной токсичности и сопутствующих патологиях. Перечень исследуемых тематик в тематической научной литературе и их краткое описание представлено в табл. 4.

Таблица 3

Характеристики различных аспектов применения экзосом, по данным научных публикаций
Characteristics of various aspects of exosome application, according to scientific publications

Аспект	Преимущества применения экзосом	Недостатки применения экзосом
Биологические механизмы	Обширные исследования выявили ключевые молекулярные вещества, такие как микроРНК, белки и липиды, в МСК-экзосомах, которые опосредуют иммуномодуляцию, ангиогенез и восстановление тканей после радиационного повреждения, обеспечивая механистическую основу их терапевтических эффектов [7, 20, 42]. Исследования демонстрируют способность экзосом модулировать реакции на повреждение ДНК и окислительный стресс, что крайне важно для уменьшения радиационного повреждения клеток [8]	Несмотря на прогресс, точные пути взаимодействия до сих пор не до конца изучены, а некоторые данные указывают на то, что экзосомы облученных МСК могут содержать вредные профили микроРНК, усугубляющие повреждение тканей, например при радиационно-индуцированных сердечных заболеваниях [5]
Клинические применения и испытания	МСК-экзосомы продемонстрировали хорошие профили безопасности и терапевтической эффективности в ранних клинических исследованиях при лучевых повреждениях и других регенеративных процессах. При этом по сравнению с клеточной терапией они обладают такими преимуществами, как снижение иммуногенности и снижение риска онкогенности [3, 21, 31]. Бесклеточная природа экзосом облегчает введение и потенциально снижает побочные эффекты [4]	Клинические исследования все еще ограничены по масштабу и часто отсутствуют стандартизированные протоколы выделения, дозирования и способов введения экзосом, что препятствует воспроизводимости и широкому клиническому применению [11, 21]. Более того, данных о безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе по-прежнему мало, что ограничивает возможность получения окончательных выводов
Терапевтические преимущества и результаты	МСК-экзосомы демонстрируют терапевтические преимущества, включая противовоспалительное, антифибротическое и регенеративное действие на различные ткани, подверженные воздействию радиации, такие как легкие, сердце и кожа [31, 42]. Их способность доставлять биологически активные молекулы усиливает восстановление тканей и эффективно модулирует иммунные реакции [22, 40]	Неоднородность груза экзосом и вариабельность источников МСК приводят к противоречивым терапевтическим результатам. В некоторых исследованиях сообщается о потенциальных проапоптотических эффектах при определенных условиях, подчеркивается необходимость точного определения характеристик и контроля качества [5, 11]
Технологические достижения и инженерия	Последние инновации в области физической модуляции, прекоинкубирования и биоинженерии МСК-экзосом позволили повысить их выход, специфичность нацеливания и функциональную эффективность за счет использования таких методов, как прекоинкубирование гипоксией, модификация мембран и инкапсуляция терапевтических молекул [2, 10, 32]. Эти стратегии повышают потенциал клинической применимости, преодолевая ограничения и гетерогенность естественной секреции [30]	Несмотря на эти достижения, сохраняются проблемы с увеличением производства при сохранении качества и функциональности экзосом. Биоинженерные подходы могут усложнять процесс и создавать регуляторные барьеры, и долгосрочные эффекты модифицированных экзосом до конца не изучены [2, 10]
Безопасность и потенциальные риски	МСК-экзосомы обычно демонстрируют благоприятные профили безопасности и снижают риски по сравнению с клеточной терапией, включая снижение онкогенности и иммуногенности [4, 47]. Некоторые исследования демонстрируют их способность ослаблять побочные эффекты [39]. Профили иммуногенности требуют дальнейшего уточнения для оптимизации терапевтического применения [3, 11, 21, 45]	Изменение экзосомального содержания облученных МСК может вызывать пагубные эффекты, такие как усиление апоптоза и повреждение ДНК в клетках-реципиентах, что в определенных контекстах вызывает опасения по поводу непредвиденных последствий [5]. Влияние старения МСК и факторов микроокружения на качество экзосом недостаточно изучено, что может повлиять на терапевтическую эффективность [16]. Отсутствие общепринятых протоколов, соответствующих стандартам GMP, остается серьезным препятствием
Молекулярный состав и функциональное разнообразие	Разнообразный молекулярный состав МСК-экзосом, включая некодирующие РНК, белки и липиды, обеспечивает универсальные терапевтические функции, а новые данные подтверждают их роль в модуляции иммунных реакций, фиброза и ангиогенеза [13, 20, 42]. Такое разнообразие позволяет адаптировать экзосомы для конкретных клинических задач	Сложность состава затрудняет определение точных механизмов действия и прогнозирование терапевтических результатов. Изменчивость состава груза, обусловленная различиями доноров, условиями культивирования и методами изоляции, усложняет стандартизацию и воспроизводимость [14, 26]

Текущие исследования по экзосомальной терапии радиационных повреждений свидетельствуют о наличии единого мнения о перспективном терапевтическом потенциале экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток (МСК-exos), в уменьшении радиационного ущерба за счет иммуномодуляции, регенерации тканей и молекулярной коммуникации с помощью таких грузов, как микроРНК, белки. Большинство исследований сходятся во мнении о различных биологических механизмах и преимуществах МСК-экзосом по сравнению с прямой терапией стволовыми клетками, включая снижение иммуногенности и онкогенности. Однако существуют разногласия в отношении потенциального вредного воздействия экзосом, высвобождаемых облученными МСК.

Обсуждение

Настоящий систематический обзор литературы подтверждает фундаментальную роль экзосом мезенхимальных стволовых клеток в реализации многокомпонентных регенеративных и радиопротективных механизмов при повреждениях тканей, индуцированных

ионизирующим излучением. Фармакологическая активность МСК-экзосом обусловлена их способностью осуществлять паракринную передачу комплекса биоактивных молекул, включая микроРНК, мРНК, белки, липиды и метаболиты, что обеспечивает многоуровневое воздействие на ключевые патофизиологические процессы: иммуномодуляцию, ангиогенез, репарацию ДНК, регуляцию апоптоза и коррекцию тканевого гомеостаза и восстановления клеток [7, 17, 22]. Анализ современных данных выявляет сложную иерархию молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтической эффективности МСК-экзосом. Ключевое значение имеет транспорт регуляторных микроРНК, модулирующих экспрессию генов-мишеней в клетках-реципиентах. Среди наиболее изученных – miR-21, miR-125b, miR-146a, оказывающих противовоспалительное действие через ингибирование NF-κB сигнального пути, и miR-210, стимулирующей ангиогенез посредством активации HIF-1α-зависимых механизмов. Белковый компонент экзосом включает факторы роста (VEGF, FGF-2, PDGF), противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF-β), а также ферменты антиоксидантной защиты, что обеспечи-

Таблица 4

Перечень рассмотренных тематик
The list of topics considered

Тема	Входит в	Описание темы
Биологические механизмы, лежащие в основе терапии экзосомами, полученными из МСК	38/46 статей	Исследования показывают, что экзосомы, полученные из МСК, содержат биологически активные молекулы, включая микроРНК, белки и липиды, которые модулируют иммунорегуляцию, ангиогенез, апоптоз и восстановление ДНК, тем самым уменьшая радиационные и другие повреждения тканей. Их способность переносить регуляторные молекулы влияет на пролиферацию клеток реципиента, воспаление и уменьшение фиброза, что играет ключевую роль в процессах восстановления радиационных повреждений и регенерации [7, 42, 8, 15]. Молекулярные пути включают иммуномодуляцию, снижение окислительного стресса и передачу антифибротических сигналов, хотя все механизмы все еще изучаются [20, 22, 42]
Клинические применения и испытания терапии экзосомами МСК	28/46 статей	Экзосомы МСК стали использоваться в клинических исследованиях при лечении радиационно-индуцированных травм, инфаркта миокарда, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, а также COVID-19, продемонстрировав благоприятные профили безопасности и терапевтический потенциал по сравнению с терапией на основе МСК. Клинические исследования сосредоточены на иммуномодуляции, регенерации тканей и уменьшении побочных эффектов, при этом дозировка, способы введения и вариабельность источника находятся в непрерывном внимании исследователей и клиницистов [3, 21, 31, 39]
Технологические достижения в производстве экзосом	27/46 статей	Повышение выработки экзосом, их специфичности и биологической активности – одно из основных направлений исследований с использованием физических стимулов (например, ультразвука, излучения), биохимического прекодиционирования (гипоксия, трехмерные культуры) и молекулярной инженерии. Эти стратегии направлены на преодоление естественных ограничений секреции, неоднородности и обеспечение точной доставки терапевтических грузов, улучшение результатов регенерации на моделях радиационных и других повреждений [2, 10, 30, 32]. Новые биоинженерные подходы объединяют биоматериалы и нанотехнологии для оптимизации терапевтических платформ
Терапевтические преимущества и потенциальные риски МСК-экзосом	25/46 статей	Экзосомальная терапия обладает такими преимуществами, как низкая иммуногенность, улучшенное проникновение в ткани и предотвращение рисков, связанных с трансплантацией живых клеток, таких как онкогенность и окклюзия сосудов. Сообщалось о таких преимуществах, как улучшение восстановления тканей, вызванных радиацией, защита сердца, уменьшение фиброза и модуляция воспаления. Тем не менее, сохраняются опасения по поводу неоднородности экзосом, непоследовательного производства, возможных проопухолевых эффектов и проблем со стандартизацией клинического применения [5, 11, 39]
Роль молекулярных и некодирующих РНК в регенерации	15/46 статей	Некодирующие РНК, в частности микроРНК, переносимые экзосомами МСК, играют ключевую роль в модуляции экспрессии генов, связанных с выживанием клеток, воспалением и регенерацией тканей после радиационного повреждения. Изменения в профилях экзосомной нРНК влияют на терапевтическую эффективность, а манипулирование этими грузами открывает возможности для усиления регенеративной терапии [8, 15, 20]. Эта молекулярная специфичность лежит в основе персонализированного потенциала вмешательств на основе экзосом
Трудности и ограничения при клиническом применении экзосом	15/46 статей	Несмотря на многообещающие доклинические и ранние клинические данные, экзосомные методы лечения сталкиваются с трудностями при масштабированном производстве, очистке, контроле гетерогенности, стандартизации дозировок и одобрении регулирующими органами. Отсутствие протоколов, соответствующих стандартам GMP, и всестороннего понимания долгосрочной безопасности препятствуют широкому клиническому применению [11, 16, 26, 33]
Альтернативные и дополнительные источники экзосом	10/46 статей	Чтобы преодолеть ограничения на выработку экзосом МСК, в исследованиях изучаются экзосомы из альтернативных источников, включая растения, молоко, микробы и другие жидкости организма, а также синтетические нановезикулы, подобные экзосомам. Эти альтернативы потенциально обладают улучшенной масштабируемостью, воспроизводимостью и адаптированными терапевтическими функциями, хотя их профили эффективности и безопасности требуют дополнительной проверки [45]
Роль экзосом в терапии радиационных повреждений	9/46 статей	Исследования подчеркивают участие экзосом не только в репарации, но и в побочных эффектах, вызванных радиацией, таких как радиационно-индуцированные сердечные заболевания, опосредованные изменением экзосомных профилей микроРНК из облученных МСК, которые способствуют апоптозу и повреждению ДНК. Понимание этих особенностей имеет значение для оптимизации терапевтических стратегий и смягчения осложнений, связанных с радиацией [5, 6, 28]
Интеграция с биоматериалами и нанотехнологиями	8/46 статей	Сочетание экзосом МСК с биоматериалами, такими как гидрогели и нервные каналы, или использование нанотехнологий для загрузки и адресной доставки лекарств способствует регенерации и функциональному восстановлению тканей, поврежденных радиацией. Эти интегративные платформы призваны способствовать удержанию, нацеливанию и контролируемому высвобождению экзосом, расширяя терапевтическую универсальность [23, 32, 38]
Новые стратегии прекодиционирования	7/46 статей	Предварительное кондиционирование МСК физическими или биохимическими стимулами перед выделением экзосом изменяет содержание экзосом и повышает терапевтическую эффективность. Такие методы, как гипоксия, трехмерное культивирование и воздействие ионизирующего излучения, позволяют повысить биоактивность экзосом, представляя собой передовые подходы к оптимизации их производства [2, 10, 16]

вает комплексное воздействие на окислительный стресс и воспалительную реакцию, характерную для радиационного повреждения [7, 17, 22]. Новые данные опровергают упрощенное представление о том, что МСК-экзосомы одинаково полезны для тканей, и освещают эффекты, такие как изменение профилей микроРНК в экзосомах в результате облучения МСК, что подчеркивает сложность модуляции экзосомного груза стрессовыми факторами окружающей среды и необходимость усовершенствования моделей тканевых реакций, опосредованных экзосомами [5].

Принципиальное значение для клинической фармакологии имеет выявленная двойственность биологических эффектов экзосом в контексте онкологической патологии. С одной стороны, МСК-экзосомы способны по-

давливать пролиферацию опухолевых клеток и повышать их чувствительность к химио- и радиотерапии через модуляцию микроокружения опухоли и активацию апоптотических программ. С другой стороны, в определенных условиях экзосомы могут способствовать формированию резистентности к противоопухолевой терапии, стимулировать ангиогенез в опухолевой ткани и потенцировать метастазирование. Подобная двойная роль экзосом в биологии рака, где они могут способствовать устойчивости к терапии или подавлению опухоли в зависимости от контекста требует детальных моделей, учитывающих гетерогенность экзосом и влияние микросреды [12, 13].

Крайне важным фактором является установленная гетерогенность функционального состава экзосом, обусловленная вариабельностью донорских МСК, условия-

ми культивирования, методами выделения и воздействием стрессовых факторов окружающей среды. Данное обстоятельство не только усложняет стандартизацию и воспроизводимость экзосомных препаратов, но и создает потенциальные риски развития нежелательных эффектов. В частности, экзосомы, полученные из МСК, подвергнутых ионизирующему излучению, демонстрируют измененный профиль микроРНК, способный индуцировать апоптоз кардиомиоцитов и усугублять радиационно-индуцированные кардиомиопатии. Это подчеркивает критическую важность строгого доклинического контроля качества и безопасности экзосомных препаратов.

Достижения в изучении молекулярного содержания экзосом, включая некодирующие РНК и белки, раскрывают многогранную роль экзосом в регуляции воспаления, фиброза и восстановления повреждений ДНК, тем самым расширяя теоретические основы межклеточной коммуникации и тканевого гомеостаза в условиях радиационных повреждений и регенеративной медицине [8, 20, 42]. Интеграция биоинженерных стратегий и стратегий прекондиционирования для изменения содержания и возможностей целевого воздействия меняет парадигму теоретического подхода к бесклеточной терапии, подчеркивая динамическую взаимосвязь между биогенезом экзосом и функциональными результатами [2, 10, 32]. Признание экзосом в качестве наноносителей с уникальными биофизическими свойствами, соединяющих регенеративную биологию и нанотехнологии, побуждают к теоретическому исследованию их биораспределения, поглощения клетками и механизмов доставки молекулярной полезной нагрузки [23, 47].

Критическим барьером для клинической имплементации экзосомальной терапии остается отсутствие гармонизированных стандартов производства, соответствующих требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Масштабируемое производство клинических серий экзосом требует решения комплекса технологических задач: стандартизации донорского материала, оптимизации условий культивирования МСК, разработки высокопроизводительных методов выделения и очистки, обеспечения стабильности при хранении и транспортировке.

Клинические исследования ранних фаз демонстрируют обнадеживающие результаты применения МСК-экзосом при различных патологических состояниях, включая острую лучевую болезнь, радиационные дерматиты, постлучевые пневмониты и кардиомиопатии. Бесклеточная природа экзосомной терапии обеспечивает значительные преимущества по сравнению с трансплантацией живых клеток: исключение риска эмболизации микрососудов, снижение иммуногенности, отсутствие опасности малигнизации трансплантированных клеток.

Можно резюмировать, что выявленные иммуномодулирующие, противовоспалительные и регенеративные эффекты экзосом делают их перспективными кандидатами на разработку бесклеточных терапевтических препаратов для смягчения радиационного повреждения тканей и потенциального преодоления ограничений, связанных с прямой трансплантацией стволовых клеток, таких как иммуногенность и опухолегенность [3, 7, 31]. Усилия по клиническому переводу подкрепляются текущими испытаниями и производственными усовершенствованиями, направленными на решение проблем изоляции экзосом, стандартизации и масштабируемого производства, что крайне важно для коммерциализации регенеративной медицины и лечения радиационных повреждений [3, 11, 30]. Инженерные подходы, включая

физическую модуляцию и молекулярное прекондиционирование МСК, предлагают практические способы повышения выхода экзосом, специфичности нацеливания и терапевтической эффективности, а также способствуют индивидуальному лечению радиационно-индуцированных травм и других сложных патологий [2, 10, 32].

Перспективным направлением является интеграция экзосомальной терапии с существующими фармакологическими методами лечения радиационных повреждений. Комбинация МСК-экзосом с радиопротекторами (амифостин, индралин), антиоксидантами (токоферол, аскорбиновая кислота) или противовоспалительными препаратами может обеспечить синергистические эффекты и повысить общую терапевтическую эффективность. Потенциальные побочные эффекты экзосом, возникающих в результате воздействия стрессовых факторов или облучения, требуют строгого контроля качества и оценки безопасности при клиническом применении [5, 45]. Способность экзосом преодолевать физиологические барьеры и эффективно доставлять терапевтические грузы способствует их использованию в качестве наноносителей для доставки лекарств и противодействию радиационного повреждения и регенеративной терапии, открывая возможности для комбинированного лечения и персонализированной медицины [21, 33, 37, 43, 47].

Таким образом, приоритетными задачами дальнейших исследований являются углубленное изучение молекулярных механизмов действия экзосом в различных тканях и органах; разработка прецизионных методов характеристики экзосомного груза с использованием омиксных технологий; создание стандартизированных протоколов производства и контроля качества; проведение масштабных рандомизированных клинических исследований с длительным периодом наблюдения для оценки долгосрочной безопасности и эффективности.

Заключение

В основе терапевтического потенциала экзосом лежат содержащиеся в них вещества (в первую очередь микроРНК, белки и липиды), которые управляют ключевыми регенеративными процессами, включая иммуномодуляцию, ангиогенез, ингибирование апоптоза и восстановление повреждений ДНК. Эти молекулярные механизмы позволяют экзосомам снижать окислительный стресс, модулировать активность воспалительных процессов и влиять на пути клеточного старения, способствуя восстановлению тканей после радиационного облучения. Однако экзосомы, полученные из облученных МСК, могут иметь измененные профили микроРНК, которые могут усугубить повреждение тканей, вызванное радиацией, что свидетельствует о двойной и зависящей от контекста роли экзосом, требующей дальнейшего изучения.

Клиническое применение МСК-экзосом стремительно растет, и исследования на ранних стадиях демонстрируют обнадеживающие профили безопасности и предварительную эффективность при лечении повреждений, связанных с радиацией, и других регенеративных показаний. Их преимущества по сравнению с традиционной клеточной терапией включают снижение иммуногенности, снижение риска онкогенности и повышение стабильности, облегчающее использование препаратов на основе экзосом.

Тем не менее, клинической практике по-прежнему препятствуют отсутствие стандартизированных протоколов выделения, дозирования и доставки экзосом, а также ограниченность данных об эффективности и безопасности в долгосрочной перспективе. Присущая экзо-

сомным препаратам гетерогенность, на которую влияют вариабельность доноров и методы производства, еще больше затрудняет воспроизводимость и терапевтическую стабильность.

Однако технологические достижения развивают эту область медицины за счет инновационных стратегий физического и биохимического пре кондиционирования, генной инженерии и инкапсуляции, что позволяет повысить продукцию экзосом, специфичность таргетирования и функциональную эффективность. Усилия по расширению производства и совершенствованию методов изоляции направлены на устранение прежних проблем

и создание более надежных и масштабируемых терапевтических препаратов. Кроме того, альтернативные источники экзосом и биоинженерные подходы расширяют набор терапевтических инструментов. Тем не менее, проблемы, связанные с поддержанием качества экзосом во время массового производства, обеспечением точного нацеливания остаются серьезными препятствиями.

Благодарности

Авторы Н.А.К. и А.А.А. выполняли работу в рамках темы FMFR-2024-0042 программы фундаментальных научных исследований РАН.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Pu X., Ma S., Gao Y., Xu T., Chang P., Dong L. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Biological Function and Their Therapeutic Potential in Radiation Damage. *Cells*. 2020;10:42. Doi: 10.3390/cells10010042.
- Chen S., Sun F., Qian H., Xu W., Jiang J. Preconditioning and Engineering Strategies for Improving the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cell-Free Therapy. *Stem Cells Int*. 2022;2022:1–18. Doi: 10.1155/2022/1779346.
- Lotfy A., AboQuella N.M., Wang H. Mesenchymal Stromal/Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes in Clinical Trials. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14:66. Doi: 10.1186/s13287-023-03287-7.
- Nikfarjam S., Rezaie J., Zolbanin N.M., Jafari R. Mesenchymal Stem Cell Derived-Exosomes: a Modern Approach in Translational Medicine. *J Transl Med*. 2020;18:449. Doi: 10.1186/s12967-020-02622-3.
- Luo L., Yan C., Fuchi N., Kodama Y., Zhang X., Shinji G., Kiyonori M., Sasaki H., Li T-S. Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes as Probable Triggers of Radiation-induced Heart Disease. 2021 Jul 22;12:422. Doi: 10.21203/rs.3.rs-263552/v1.
- Saha B., Pallatt S., Banerjee A., Banerjee A.G., Pathak R., Pathak S. Current Insights into Molecular Mechanisms and Potential Biomarkers for Treating Radiation-Induced Liver Damage. *Cells*. 2024;13:1560. Doi: 10.3390/cells13181560.
- Pu X., Ma S., Gao Y., Xu T., Chang P., Dong L. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Biological Function and Their Therapeutic Potential in Radiation Damage. *Cells*. 2020;10:42. Doi: 10.3390/cells10010042.
- Hu X., He C., Zhang L., Zhang Y., Chen L., Sun C., Wei J., Yang L., Tan X., Yang J., Zhang Y. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Attenuate DNA Damage Response Induced by Cisplatin and Bleomycin. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2023;889:503651. Doi: 10.1016/j.mrgentox.2023.503651.
- Chu C., Gao Y., Lan X., Lin J., Thomas A.M., Li S. Stem-Cell Therapy as a Potential Strategy for Radiation-Induced Brain Injury. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;16:639–49. Doi: 10.1007/s12015-020-09984-7.
- Wu D., Zhao X., Xie J., Yuan R., Li Y., Yang Q., Cheng X., Wu C., Wu J., Zhu N. Physical Modulation of Mesenchymal Stem Cell Exosomes: A new Perspective for Regenerative Medicine. *Cell Prolif*. 2024;57;8:e13630. Doi: 10.1111/cpr.13630.
- Rezabakhsh A., Sokullu E., Rahbarghazi R. Applications, Challenges and Prospects of Mesenchymal Stem Cell Exosomes in Regenerative Medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:521. Doi: 10.1186/s13287-021-02596-z.
- Lin Z., Wu Y., Xu Y., Li G., Li Z., Liu T. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cancer Therapy Resistance: Recent Advances and Therapeutic Potential. *Mol Cancer*. 2022;21:179. Doi: 10.1186/s12943-022-01650-5.
- Hassanzadeh A., Rahman H.S., Markov A., Endjun J.J., Zekiy A.O., Chartrand M.S., Beheshtkhoo N., Kouhbanani M.A.J., Marofi F., Nikoo M., Jarahian M. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes in Regenerative Medicine and Cancer: Overview of Development, Challenges, and Opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:297. Doi: 10.1186/s13287-021-02378-7.
- Yuan Y-G., Wang J-L., Zhang Y-X., Li L., Reza A.M.M.T., Gurunathan S. Biogenesis, Composition and Potential Therapeutic Applications of Mesenchymal Stem Cells Derived Exosomes in Various Diseases. *Int J Nanomedicine* 2023; 18:3177–210. Doi: 10.2147/IJN.S407029.
- Xunian Z., Kalluri R. Biology and Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *Cancer Sci*. 2020;111:3100–10. Doi: 10.1111/cas.14563.
- Wang J., Zhang M., Wang H. Emerging Landscape of Mesenchymal Stem Cell Senescence Mechanisms and Implications on Therapeutic Strategies. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2024;7:2306–25. Doi: 10.1021/acspsci.4c00284.
- Ma Z-J., Yang J-J., Lu Y-B., Liu Z-Y., Wang X-X. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *World J Stem Cells*. 2020;12:814–40. Doi: 10.4252/wjsc.v12.i8.814.
- Guy R., Offen D. Promising Opportunities for Treating Neurodegenerative Diseases with Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *Biomolecules*. 2020;10:1320. Doi: 10.3390/biom10091320.
- Panda B., Sharma Y., Gupta S., Mohanty S. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as an Emerging Paradigm for Regenerative Therapy and Nano-Medicine: a Comprehensive Review. *Life*. 2021;11:784. Doi: 10.3390/life11080784.
- Pant T., Juric M., Bosnjak Z.J., Dhanasekaran A. Recent Insight on the Non-coding RNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Regulatory and Therapeutic Role in Regenerative Medicine and Tissue Engineering. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 1;8:737512. Doi: 10.3389/fcvm.2021.737512.
- Lee B-C., Kang I., Yu K-R. Therapeutic Features and Updated Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes. *J Clin Med*. 2021;10:711. Doi: 10.3390/jcm10040711.
- Abomary F. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes. Role of Exosomes in Biological Communication Systems. Singapore, Springer Singapore, 2021. P. 165–81. Doi: 10.1007/978-981-15-6599-1_7.
- Wei W., Ao Q., Wang X., Cao Y., Liu Y., Zheng S.G., Tian X. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: a Promising Biological Tool in Nanomedicine. *Front Pharmacol*. 2021;11:590470. Doi: 10.3389/fphar.2020.590470.
- Hade M.D., Suire C.N., Suo Z. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Applications in Regenerative Medicine. *Cells*. 2021;10:1959. Doi: 10.3390/cells10081959.
- Shen M., Chen T. [Retracted] Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Their Potential Agents in Hematological Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Sep 28;2021:4539453. Doi: 10.1155/2021/4539453.
- Elkhenany H., Gupta S. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Regenerative Medicine. Role of Exosomes in Biological Communication Systems. Singapore, Springer Singapore, 2021. P. 141–64. Doi: 10.1007/978-981-15-6599-1_6.
- Kim G.B., Shon O-J., Seo M-S., Choi Y., Park W.T., Lee G.W. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and their Therapeutic Potential for Osteoarthritis. *Biology (Basel)*. 2021;10:285. Doi: 10.3390/biology10040285.
- Shaghghi Z., Alvandi M., Nosrati S., Hadei S.K. Potential Utility of Peptides Against Damage Induced by Ionizing Radiation. *Future Oncology*. 2021;17:1219–35. Doi: 10.2217/fon-2020-0577.
- Matsuzaka Y., Yashiro R. Therapeutic Strategy of Mesenchymal-Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles as Regen-

- erative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;23:6480. Doi: 10.3390/ijms23126480.
30. Kim H., Kim D., Kim W., Lee S., Gwon Y., Park S., Kim J. Therapeutic Strategies and Enhanced Production of Stem Cell-Derived Exosomes for Tissue Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2023;29:151–66. Doi: 10.1089/ten.teb.2022.0118.
 31. Gordiienko I., Shamshur M., Novikova S., Zlatskiy I., Zlatska A. Regenerative Potential and Clinical Application of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes (Review). *Cell and Organ Transplantation.* 2023;11;2:66-80. Doi: 10.22494/cot.v11i2.152.
 32. Zhai Z., Cui T., Chen J., Mao X., Zhang T. Advancements in Engineered Mesenchymal Stem Cell Exosomes for Chronic Lung Disease Treatment. *J Transl Med.* 2023;21:895. Doi: 10.1186/s12967-023-04729-9.
 33. Adelipour M., Lubman D.M., Kim J. Potential Applications of Mesenchymal Stem Cells and their Derived Exosomes in Regenerative Medicine. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23:491–507. Doi: 10.1080/14712598.2023.2211203.
 34. Zheng H., Hong Y., Hu B., Li X., Zhang Y. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Myocardial Infarction Treatment. 2023. Doi: 10.5772/intechopen.110736.
 35. Zhong L., Wang J., Wang P., Liu X., Liu P., Cheng X., Cao L., Wu H., Chen J., Zhou L. Neural Stem Cell-Derived Exosomes and Regeneration: Cell-Free Therapeutic Strategies for Traumatic Brain Injury. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14:198. Doi: 10.1186/s13287-023-03409-1.
 36. Zou J., Yang W., Cui W., Li C., Ma C., Ji X., Hong J., Qu Z., Chen J., Liu A., Wu H. Therapeutic Potential and Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as Bioactive Materials in Tendon–Bone Healing. *J Nanobiotechnology.* 2023;21:14. Doi: 10.1186/s12951-023-01778-6.
 37. Mani S., Gurusamy N., Ulaganathan T., Paluck A.J., Ramalingam S., Rajasingh J. Therapeutic Potentials of Stem Cell-Derived Exosomes in Cardiovascular Diseases. *Exp Biol Med.* 2023;248:434–44. Doi: 10.1177/15353702231151960.
 38. Li Q., Zhang F., Fu X., Han N. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as Nanomedicine for Peripheral Nerve Injury. *Int J Mol Sci.* 2024;25:7882. Doi: 10.3390/ijms25147882.
 39. Ali S.A., Singla D.K. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Pharmaceuticals.* 2024;17:93. Doi: 10.3390/ph17010093.
 40. Hormozi A., Hasanzadeh S., Ebrahimi F., Daei N., Hajimortezayi Z., Mehdizadeh A., Zamani M. Treatment with Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells: a New Window of Healing Science in Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2024;19:879–93. Doi: 10.2174/1574888X18666230824165014.
 41. Li J., Tang Y., Yin L., Lin X., Luo Z., Wang S., Yuan L., Liang P., Jiang B. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Myocardial Infarction: Therapeutic Potential and Application. *J Gene Med.* 2024 Jan;26;1:e3596. Doi: 10.1002/jgm.3596.
 42. Harrell C.R., Djonov V., Volarevic A., Arsenijevic A., Volarevic V. Molecular Mechanisms Responsible for the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Treatment of Lung Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25:4378. Doi: 10.3390/ijms25084378.
 43. Abid A.I., Conzatti G., Toti F., Anton N., Vandamme T. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as Cell Free Nanotherapeutics and Nanocarriers. *Nanomedicine.* 2024;61:102769. Doi: 10.1016/j.nano.2024.102769.
 44. Yadav S., Maity P., Kapat K. The Opportunities and Challenges of Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes in Theranostics and Regenerative Medicine. *Cells.* 2024;13:1956. Doi: 10.3390/cells13231956.
 45. Lee S., Jung S.Y., Yoo D., Go D., Park J.Y., Lee J.M., Um W. Alternatives of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as Potential Therapeutic Platforms. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024;12. Doi: 10.3389/fbioe.2024.1478517.
 46. Padinharayil H., Varghese J., Wilson C., George A. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: Characteristics and Applications in Disease Pathology and Management. *Life Sci.* 2024;342:122542. Doi: 10.1016/j.lfs.2024.122542.
 47. Abdulmalek O.A.A.Y., Husain K.H., AlKhalifa H.K.A.A., Alturani M.M.A.B., Butler A.E., Moin A.S.M. Therapeutic Applications of Stem Cell-Derived Exosomes. *Int J Mol Sci.* 2024;25:3562. Doi: 10.3390/ijms25063562.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.02.2026. Принята к публикации: 25.03.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.02.2026. Accepted for publication: 25.03.2026.