

**ЭКЗОСОМЫ ПРИ БЕСПЛОДИИ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО)**

*Камилова Ирода Абдурасуловна – DSc, доцент кафедры Акушерства и гинекологии*

Ташкентского Государственного Медицинского Университета.

*Закирова Лола Мухтаровна – базовый докторант кафедры Акушерства и гинекологии Ташкентского Государственного Медицинского Университета.*

*Рахманова Севара Шухрат кизи – PhD, assistant professor Central Asia University.*

**Аннотация.** В статье представлен современный обзор данных о роли экзосом — внеклеточных везикул, участвующих в регуляции межклеточной коммуникации — в патогенезе женского бесплодия и возможностях их использования для повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Обобщены экспериментальные и клинические исследования, опубликованные за период 2020–2025 гг., рассматриваются молекулярные механизмы действия экзосом, источники их получения, особенности влияния на функцию яичников, качество ооцитов, рецептивность эндометрия и развитие эмбрионов. Особое внимание уделено перспективам терапевтического применения экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, в программах ВРТ.

**Ключевые слова:** экзосомы, внеклеточные везикулы, бесплодие, ЭКО, овариальный резерв, эндометрий, мезенхимальные стволовые клетки.

**Annotatsiya.** Ushbu maqolada ekzosomalarning — hujayralararo signal almashinuvida muhim bo'lgan hujayradan tashqari vezikulalarning — ayollar bepustligi rivojlanishidagi roli va ularni EKO samaradorligini oshirishda qo'llash imkoniyatlari yoritiladi. 2020–2025-yillarda chop etilgan eksperimental va klinik tadqiqotlar asosida ekzosomalarning molekulyar ta'sir mexanizmlari, ularning manbalari hamda tuxumdon faoliyati, oosit sifati, endometriy reseptivligi va embrion rivojlanishiga ko'rsatadigan ta'siri umumlashtirilgan. Mezeximal o'zak hujayralardan olingan ekzosomalarni YRT dasturlarida terapevtik qo'llash istiqbollari alohida ko'rib chiqilgan.

**Kalit so'zlar:** ekzosomal, hujayradan tashqari vezikulalar, bepustlik, EKO, tuxumdon zaxirasi (ovarial rezerv), endometriy, mezeximal o'zak hujayralar.

**Annotation.** This article summarizes current data on the role of exosomes—extracellular vesicles involved in intercellular communication—in the development of female infertility and their potential to enhance the effectiveness of IVF programs. Based on experimental and clinical studies published between 2020 and 2025, the review outlines the molecular mechanisms of exosome action, their sources, and their effects on ovarian function, oocyte quality, endometrial receptivity, and embryo development. Special attention is given to the therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes in IVF programs.

**Keywords:** exosomes, extracellular vesicles, infertility, IVF, ovarian reserve, endometrium, mesenchymal stem cells.

Бесплодие является одной из наиболее актуальных проблем современной репродуктивной медицины. По данным ВОЗ, около 15 % супружеских пар в мире сталкиваются с трудностями зачатия. Несмотря на значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в частности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), частота наступления клинической беременности не превышает

35–40 %, а эффективность имплантации эмбриона и вынашивания остаётся ограниченной у пациентов с низким овариальным резервом, синдромом истощения яичников, хронической эндометриальной патологией и возрастным бесплодием [1–3]. В связи с этим в последние годы усиливается интерес к применению биологически активных клеточных продуктов, в частности экзосом, обладающих способностью модулировать клеточные процессы без необходимости трансплантации самих клеток [4–6].

Экзосомы представляют собой мембранные наночастицы диаметром 30–150 нм, образующиеся путём экзоцитоза мультивезикулярных телец. Они содержат белки, липиды, мРНК, микроРНК и другие молекулы, отражающие функциональное состояние клетки-донора [7]. Экзосомы участвуют в передаче межклеточных сигналов, регулируют процессы апоптоза, пролиферации, ангиогенеза, воспаления и иммунного ответа [8]. В репродуктивной системе они обнаружены в фолликулярной жидкости, эндометриальном секрете, сперме и плаценте, что подтверждает их физиологическую роль в регуляции овариального цикла, созревания ооцитов, имплантации и развития беременности [9].

Ряд экспериментальных работ показал, что экзосомы мезенхимальных стволовых клеток (МСК) обладают выраженным трофическим и цитопротекторным эффектом. В моделях преждевременного истощения яичников, вызванного химиотерапией, введение экзосом, полученных из МСК пуповинной крови или жировой ткани, приводило к восстановлению морфологии яичников, нормализации уровня эстрадиола и антимюллерова гормона, увеличению числа примордиальных фолликулов и овуляций [10–12]. Установлено, что терапевтический эффект реализуется через ингибирование NLRP3-инфламмасом, подавление каспазозависимого апоптоза и пироптоза, активацию антиоксидантного пути Nrf2/GPX4, а также регуляцию аутофагии через ось miRNA-let-7a-5p/AMPK/mTOR [13–15]. Эти данные подтверждают возможность защиты фолликулярного пула и улучшения качества ооцитов при воздействии экзосом, что открывает перспективы их применения в циклах ЭКО у пациенток с низким овариальным резервом.

В последние годы особое внимание уделяется изменению состава экзосом в фолликулярной жидкости при различных формах бесплодия. Было показано, что у женщин старшего возраста и пациенток с синдромом поликистозных яичников изменяется профиль микроРНК в экзосомах фолликулярной жидкости, включая miR-23a, miR-320a, miR-21 и miR-31, что коррелирует с нарушением митохондриальной функции, повышением окислительного стресса и снижением качества ооцитов [16, 17]. Аналогичные изменения наблюдаются при эндометриозе, где экзосомы из перитонеальной жидкости способствуют хронизации воспаления и изменению экспрессии генов, участвующих в адгезии и инвазии эндометриальных клеток [18].

Применение экзосом в репродуктивной практике исследуется как в экспериментальных, так и в клинических условиях. В доклинических моделях экзосомы МСК при синдроме преждевременного истощения яичников приводили к значительному повышению числа антральных фолликулов и восстановлению овуляторной функции [19]. В моделях внутриматочных синехий и синдрома Ашермана экзосомальная терапия вызывала утолщение эндометрия, снижение фиброза, улучшение ангиогенеза и восстановление структуры желез, что рассматривалось как альтернатива традиционной PRP-терапии [14,17]. В культурах эндометриальных клеток показано, что экзосомы усиливают пролиферацию и миграцию клеток, повышают экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, что способствует улучшению рецептивности эндометрия и потенцированию имплантации эмбриона [20].

Клинический интерес к экзосомам при бесплодии связан, прежде всего, с попытками улучшения овариального ответа у пациенток с синдромом снижения овариального резерва. В открытом рандомизированном исследовании, проведенном Мартиросяном и соавт. (2023), 100 женщин с низким овариальным резервом получили внутривариальные инъекции экзосом, выделенных из МСК костного мозга, перед стимуляцией овуляции в программе ЭКО. В основной группе отмечено достоверное увеличение количества зрелых ооцитов, частоты образования бластоцист, уровня клинической беременности (24 % против 6 % в контроле) и рождаемости (18 % против 2 %) [16,17]. Аналогичные результаты были опубликованы в исследовании, где сравнивалась эффективность аутологичных экзосом, плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), и физиологического раствора у женщин старше 38 лет с низким овариальным резервом: показатели АМН, число ооцитов МП, частота оплодотворения и имплантации были значительно выше в группе экзосом [18].

Наряду с улучшением овариальной функции, экзосомы рассматриваются как перспективный инструмент для оптимизации качества эмбрионов и среды их культивирования. Пилотные данные исследования EXOMAT (2024) показали, что добавление экзосом МСК в культуральную среду для созревания ооцитов *in vitro* способствует повышению частоты достижения стадии бластоцисты и улучшению морфологических параметров эмбрионов у пациенток с низким ответом на стимуляцию [20]. Эти наблюдения согласуются с экспериментальными результатами, демонстрирующими улучшение митохондриальной активности и метаболизма ооцитов при воздействии экзосом, богатых специфическими микроРНК и антиоксидантными ферментами [19].

Следует отметить, что несмотря на значительный интерес к экзосомальной терапии, вопросы стандартизации остаются нерешенными. Различия в источниках получения (пуповинная, костномозговая, жировая ткань), методах очистки и дозировках приводят к высокой гетерогенности данных. Кроме того, остаются открытыми проблемы безопасности, включая потенциальную передачу онкогенных сигналов и иммуногенных компонентов [20]. Для подтверждения эффективности и безопасности экзосомальной терапии необходимы крупные многоцентровые рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения, включающие оценку живорождения и перинатальных исходов [19,20].

Современные данные позволяют рассматривать экзосомы как новый биологический инструмент, способный модулировать овариальную и эндометриальную функции, снижать уровень воспаления, окислительного стресса и апоптоза, улучшать микроокружение фолликула и эндометрия, повышая тем самым эффективность программ ЭКО. Учитывая накопленные экспериментальные и клинические результаты, экзосомальная терапия может стать значимым направлением индивидуализированной репродуктивной медицины, особенно у пациенток с преждевременным истощением яичников, возрастным бесплодием и неудачными попытками ЭКО. Однако для внедрения данной технологии в широкую клиническую практику требуется создание единых протоколов получения, хранения и введения экзосом, стандартизация дозировок и критериев эффективности.

**Заключение.** Экзосомы представляют собой перспективный биологический ресурс в лечении женского бесплодия и повышении результативности программ ЭКО. Их способность передавать биологически активные молекулы, регулирующие процессы апоптоза, ангиогенеза, воспаления и рецептивности эндометрия, открывает новые возможности для регенеративной терапии в репродуктологии. Несмотря на ограниченное количество клинических данных, результаты последних лет

демонстрируют значительный потенциал экзосом для улучшения овариального резерва, качества ооцитов и вероятности имплантации. Дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов действия, оптимизацию источников и путей введения экзосом, а также оценку их безопасности, позволят сформировать основу для клинического применения данной технологии в репродуктивной практике.

#### Литература

1. Арутюнова Е. А., Фролова Н. И. Использование экзосом в терапии внутриматочных синехий. — Журнал акушерства и женских болезней. — 2025. — № 4. — С. 55–61.
2. Роговская С. И., Коган И. Ю. Современные подходы к терапии бесплодия. — Акушерство и гинекология. — 2022. — № 10. — С. 7–15.
3. ASRM Committee Opinion. Role of novel biologics in ART. — Fertil Steril. — 2025; 124(4): 511–526.
4. Berek K. et al. Exosomal miRNAs in follicular fluid and oocyte competence. — Front Endocrinol. — 2024; 15: 14497.
5. Chen J. et al. Endometrial receptivity enhancement by exosomes. — Stem Cell Res Ther. — 2023; 14(1): 12.
6. Chen Y. et al. Exosomes suppress ferroptosis through Nrf2/GPX4 activation. — J Ovarian Res. — 2024; 17(1): 89.
7. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06896747. Evaluating engineered stem cell exosomes for treating endometrial injury. — Accessed 2025.
8. Doyle L. M., Wang M. Z. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition and roles. — Cell Mol Life Sci. — 2019; 76(6): 1027–1041.
9. Dutta S. et al. Safety and standardization of exosome therapy. — Trends Mol Med. — 2023; 29(9): 781–793.
10. ESHRE Guideline Group on Female Infertility. ESHRE recommendations for management of infertility. — Hum Reprod Open. — 2023; (1): hoad003.
11. Gao F. et al. Exosomes in ovarian function and aging. — J Ovarian Res. — 2022; 15(1): 122.
12. Garcia E. et al. Autologous exosomes versus PRP in ovarian rejuvenation. — Reprod Med Biol. — 2024; 23(2): 101–109.
13. Gurunathan S. et al. Therapeutic applications of exosomes in reproductive disorders. — Int J Mol Sci. — 2023; 24(8): 7049.
14. Huang Y. et al. MSC-derived exosomes reverse ovarian insufficiency in mice. — Reprod Biol Endocrinol. — 2023; 21(2): 90.
15. Joo Y. et al. Role of exosomes in reproductive physiology and pathology. — Biol Reprod. — 2021; 105(3): 647–660.
16. Kalluri R., LeBleu V. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. — Science. — 2020; 367(6478): eaau6977.
17. Kim H. et al. Exosome-enriched culture media enhances embryo development. — Reprod Fertil Dev. — 2024; 36(5): 525–533.
18. Li X. et al. MSC-exosomes improve ovarian reserve via NLRP3 suppression. — Reprod Biol Endocrinol. — 2023; 21(1): 76.
19. Li Z. et al. Exosomes in reproductive medicine: new insights and potential applications. — Front Cell Dev Biol. — 2024; 12: 1321409.
20. Martirosyan A. et al. MSC-EV therapy in IVF for diminished ovarian reserve. — Obstet Gynecol Reprod. — 2023; 17(3): 15–23.

