

## РОЛЬ ЭКСОСОМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

Громенко Д. А., Имаева А. К., Данилко К. В., Тимербулатов В. М., Маркелов В. А.

Лаборатория клеточных культур, Институт фундаментальной медицины, Башкирский государственный медицинский университет, 450008, ул. Заки-Валиди, 45/1, Уфа, Россия.

Для корреспонденции: Громенко Денис Альбертович, Лаборатория клеточных культур, Институт фундаментальной медицины, Башкирский государственный медицинский университет, e-mail: denisgromenko@internet.ru

For correspondence: Gromenko Denis Albertovich, Laboratory of Cell Cultures, Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, e-mail: denisgromenko@internet.ru

### Information about authors:

Gromenko D. A., <https://orcid.org/0009-0009-8918-8233>

Imaeva A. K., <https://orcid.org/0000-0002-3421-0212>

Danilko K. V., <https://orcid.org/0000-0002-4374-2923>

Timerbulatov V. M., <https://orcid.org/0000-0003-1696-3146>

Markelov V. A., <https://orcid.org/0000-0002-0663-7219>

### РЕЗЮМЕ

В последние годы экзосомы, выделенные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), привлекают всё большее внимание как перспективный инструмент бесклеточной терапии в регенеративной медицине. Экзосомы, которые, как правило, имеют размер 40–160 нм, участвуют в межклеточной коммуникации, переносят биологически активные молекулы (включая белки, липиды, микроРНК и цитокины) и оказывают модулирующее влияние на широкий спектр физиологических и патологических процессов. В отличие от традиционной клеточной терапии, использование экзосом характеризуется более высокой безопасностью и меньшим риском иммуноопосредованных осложнений. Экзосомы способны модулировать врождённый и адаптивный иммунитет, регулируя активность макрофагов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов, в том числе за счёт доставки противовоспалительных микроРНК (например, miR-21, miR-146a). Современные экспериментальные и доклинические исследования подтверждают эффективность экзосом, полученных из МСК, в регенерации различных тканей, включая костную, печёночную, кожную, сердечную, сосудистую, а также сухожилий. Показано, что они стимулируют остеогенез, восстанавливают гепатоциты, ускоряют заживление ран, улучшают функцию миокарда и способствуют ангиогенезу. Установленные молекулярные механизмы действия включают активацию сигнальных путей Wnt/ $\beta$ -катенин, JAK/STAT6, TGF- $\beta$ /GDF11, а также подавление апоптоза и фиброза. Тем не менее, гетерогенность состава экзосом в зависимости от условий культивирования клеток требует стандартизации методов их получения и применения. В совокупности, экзосомы МСК представляют собой универсальную платформу для направленного восстановления тканевого гомеостаза, обладая потенциалом к широкому клиническому применению. Использовали источники на английском, русском языках, включая публикации с 2020 по 2025 годы, доступные в базах PubMed, Research Gate, National Library of Medicine, CyberLeninka, ChemSpider, Databases & Elibrary.

**Ключевые слова:** экзосомы мезенхимальных стволовых клеток, регенеративная медицина, тканевая регенерация, бесклеточная терапия, заживление ран, тканевая регенерация.

### THE ROLE OF EXOSOMES OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN TISSUE REGENERATION

Gromenko D. A., Imaeva A. K., Danilko K. V., Timerbulatov V. M., Markelov V. A.

Laboratory of Cell Cultures, Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

### SUMMARY

In recent years, exosomes derived from mesenchymal stem cells (MSCs) have attracted increasing attention as a promising tool for cell-free therapy in regenerative medicine. Typically ranging from 40 to 160 nm in size, exosomes are involved in intercellular communication, transporting biologically active molecules – including proteins, lipids, microRNAs, and cytokines—and exert modulatory effects on a wide range of physiological and pathological processes. Unlike traditional cell-based therapies, the use of exosomes is associated with greater safety and a reduced risk of immune-related complications. Exosomes are capable of modulating both innate and adaptive immune responses by regulating the activity of macrophages, dendritic cells, and T lymphocytes, in part through the delivery of anti-inflammatory microRNAs such as miR-21 and miR-146a. Recent experimental and preclinical studies have demonstrated the efficacy of MSC-derived exosomes in the regeneration of various tissues, including bone, liver, skin, heart, and vasculature. These vesicles have been shown to promote osteogenesis, restore hepatocyte function, accelerate wound healing, improve cardiac performance, and enhance angiogenesis. The underlying molecular mechanisms involve activation of key signaling pathways such as Wnt/ $\beta$ -catenin, JAK/STAT6, and TGF- $\beta$ /GDF11, as well as the suppression of apoptosis and fibrosis. Nevertheless, the heterogeneity of exosome composition, which depends on the culture conditions of the parental cells, highlights the need for standardized methods of isolation and application.

Taken together, MSC-derived exosomes represent a versatile platform for targeted tissue regeneration and restoration of tissue homeostasis, with significant potential for clinical translation. We used sources in English, Russian, including publications from 2020 to 2025 available in the databases PubMed, Research Gate, National Library of Medicine, CyberLeninka, ChemSpider, Databases & Elibrary.

**Key words: exosomes of mesenchymal stem cells, regenerative medicine, tissue regeneration, cell-free therapy, wound healing, tissue regeneration.**

Цель литературного обзора: проведение анализа исследований о влиянии экзосом, выделенных из мезенхимальных стволовых клеток, на процессы регенерации тканей и определить перспективы их применения в медицине.

В последние годы особое внимание уделяется использованию экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), в регенеративной медицине [18; 19]. Эти внеклеточные везикулы могут регулировать иммунный ответ, уменьшать воспаление, стимулировать образование новых кровеносных сосудов, активировать деление и дифференциацию клеток получателей [6; 8; 20]. В отличие от клеточной терапии, которая связана с риском развития опухолей и отторжения иммунной системой, использование экзосом считается более безопасным и контролируемым методом лечения. Однако, состав экзосом может значительно меняться в зависимости от условий выращивания клеток и их состояния, что требует стандартизации методов получения и использования экзосом.

#### *Биология экзосом и их состав*

Экзосомы – это внеклеточные везикулы размером от 40 до 160 нм в диаметре, образующиеся во всех типах клеток и выделяемые во все биологические жидкости, такие как плазма крови, сыворотка, моча, грудное молоко, молозиво и другие [1; 2]. Они являются посредниками межклеточной коммуникации на близком и дальнем расстоянии в здоровом и больном организме и влияют на различные аспекты клеточной биологии, являясь ключевыми медиаторами в процессах восстановления повреждённых тканей [12]. Имея в своем составе разнообразные биологические молекулы, такие как белки, липиды и различные виды РНК, включая микроРНК и малые некодирующие РНК, частицы способны влиять на физиологические и патологические процессы в организме [Табл. 1]. Можно было бы ожидать, что экзосомы, полученные из одной и той же родительской клетки, будут содержать аналогичные белки, нуклеиновые кислоты и липиды, однако недавно было показано, что молекулярный состав экзосом может различаться, даже если экзосомы получены из одной и той же первичной клетки [1; 2].

#### *Влияние экзосом на иммунный ответ*

Экзосомы играют значительную роль в регуляции как врождённого, так и адаптивного им-

мунитета, осуществляя межклеточный транспорт биоактивных молекул и модифицируя функции клеток-реципиентов (рис. 1).

#### *1. Модуляция врождённого иммунитета*

Секретируемые макрофагами и нейтрофилами экзосомы содержат провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , а также лиганды для Toll-подобных рецепторов. Это усиливает активацию клеток врождённого звена иммунитета и способствует привлечению дополнительных иммунных клеток к очагу воспаления [2; 6].

В условиях инфекционного стресса экзосомы переносят патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и фрагменты патогенов, стимулируя выработку интерферонов и других противовирусных факторов в клетках-реципиентах [2].

#### *2. Презентация антигена и активация адаптивного ответа*

На поверхности дендритных клеток экзосомы несут комплексы МНС I/II, пептидные антигены и костимулирующие молекулы (CD80/CD86), что позволяет им напрямую активировать наивные Т-лимфоциты и модулировать дифференцировку Т-клеток [2]. Опухолевые и вирус-инфицированные клетки используют экзосомы для распространения опухолевых антигенов и вирусных белков, что может стимулировать или подавлять специфический иммунный ответ в зависимости от контекста [2].

#### *3. Регуляция иммунного гомеостаза через микроРНК*

Перенос экзосомами микроРНК приводит к подавлению транскрипции провоспалительных генов в клетках-реципиентах. Например, мезенхимальные стволовые клетки (MSC) выделяют экзосомы, обогащённые miR-21 и miR-146a, которые снижают выработку TNF- $\alpha$  и IL-6, способствуя развитию противовоспалительного фенотипа макрофагов [2, 8, 22]. Важно отметить, что этот иммуномодулирующий потенциал экзосом МСК имеет ключевое значение для регенерации иммуно-привилегированных тканей, таких как роговица, где подавление воспаления напрямую связано с восстановлением прозрачности [13].

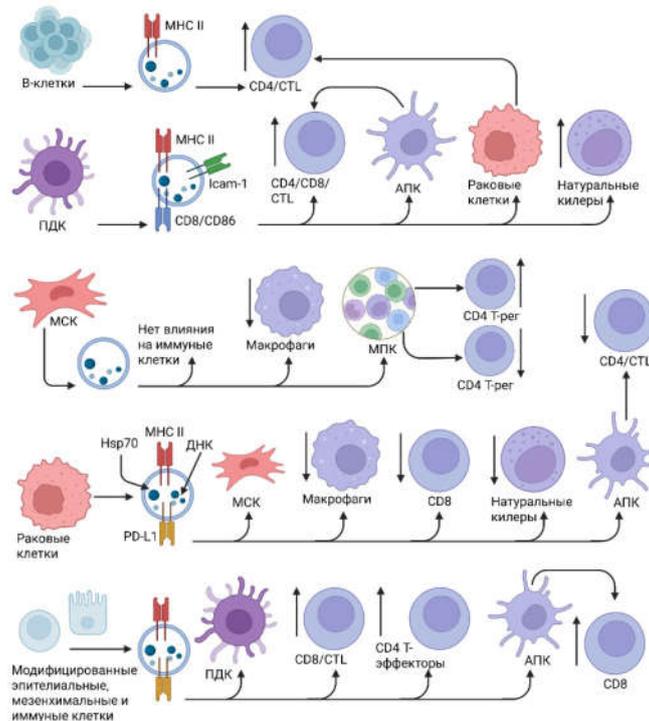
Авторы указывают, что через доставку микроРНК экзосомы могут индуцировать образование Т-регулирующих клеток и поддерживать иммунную толерантность в местах хронического воспаления [2; 22]. В то же время экзосомы

**Таблица. Состав экзосомы.**  
**Tabl. Composition of the exosome.**

Компонент	Ключевые элементы	Примечания / Функциональная роль
Белки	Тетраспанины: CD9, CD63, CD81, CD82 ESCRT-компоненты (Endosomal Sorting Complex Required for Transport): ALIX, TSG101 Другие: HSP70, флотиллин-1, клагрин, убиквитин, белки липидных рафтов, молекулы адгезии, интегрины	-Участвуют в биогенезе (ALIX, TSG101, ESCRT), слиянии, поглощении. - CD63, CD9, ALIX, TSG101, HSP70 - маркеры идентификации. - Могут отражать специфику родительской клетки (онкогенные, мутировавшие белки).
Нуклеиновые кислоты	РНК: мРНК, микроРНК (18-25 нуклеотидов), малые некодирующие РНК (вкл. пиримидин-интерферирующие РНК (26-31 н.о.), малые ядерные РНК (60-300 н.о.))	-Функциональная активность РНК. -Потенциальные биомаркеры заболеваний.
Липиды	Основные: сфингомиелин, холестерин, фосфатидилсерин, церамид Другие: фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитол, цереброзиды, ганглиозиды	-Обязательные компоненты мембраны. -Обогащены по сравнению с плазматической мембраной. -Ключевая роль в биогенезе, деформации мембран, слиянии и стабилизации. - Симметричное распределение фосфатидилсерина.

ингибируют пролиферацию В-клеток и их способность продуцировать аутоантитела (такие как

ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [24]).



**Рис. 1. Регуляция иммунного ответа с помощью экзосом. Сделано при помощи специализированного программного обеспечения для создания научных иллюстраций BioRender.**

**Fig.1. Regulation of the immune response using exosomes. Created using the specialized scientific illustration software BioRender.**

### *Применение МСК-экзосом в регенерации различных тканей*

#### 1. Костная ткань

Использование экзосом МСК в регенерации костной ткани в последние годы имеет особый интерес, что обусловлено положительным эффектом лечения. Данная методика может являться альтернативой по отношению к классическим методам используемых в травматологии и ортопедии [3; 16; 21; 23].

В исследовании Brunello et al. (2022) было показано, что экзосомы из МСК пульпы молочных зубов, особенно у молодых доноров, усиливают регенеративный потенциал. Введение экзосом способствовало повышению активности щелочной фосфатазы (ALP) – раннего маркера остеогенной дифференцировки МСК, а также увеличивало экспрессию генов, включая Runx2, остеопонтина, остеопонтина, коллаген I типа [3].

Также согласно исследованию Гребень и соавторов (2023), в ходе которого было проанализировано 82 источника, было определено, что экзосомы, выделенные из МСК, положительно влияют на ремоделирование костной ткани, что, в свою очередь, обусловлено ангиогенным и противовоспалительным эффектом [21].

О положительном влиянии экзосом МСК на регенерацию костной ткани также указывает исследование Майбородина и соавторов (2019), в ходе которого выявлено, что, помимо неоангиогенеза и противовоспалительного эффекта, экзосомы способны связываться с коллагеном типа I и фибронектином, расширяя свои возможности как биоматериалов, а также способствуют размножению МСК и остеобластов, миграции клеток к месту повреждения (в т. ч. выход МСК из сосудистого русла) и формированию минерализованного матрикса [23].

#### 2. Печень

В 2024 году Zanolla et al. было продемонстрировано, что экзосомы, выделенные из мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани собак, имеют выраженный регенеративный эффект в модели хронического гепатита у собак. По результатам исследования через 180 дней после инъекции улучшились биохимические показатели крови, а именно нормализуют желчные кислоты, альбумин и холестерин и снижает АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ. На фоне лечения у животных исчезли симптомы анорексии и вялости через 30 дней. Этот эффект авторы связывают с доставкой экзосомами противовоспалительных и регенеративных микроРНК, таких как miR-199, miR-21, miR-29a [4].

#### 3. Кожа

Ряд современных исследований подтверждает эффективность экзосом МСК в заживлении кож-

ных покровов. Так, Li et al (2023) продемонстрировали, что экзосомы, полученные из жировых МСК и комбинированные с гиалуроновой кислотой, ускоряют заживление кожных ран у свиней на 10% по сравнению с контролем [5]. Yuan et al. (2023) получили подобные данные в ходе своей работы, где оценивалось восстановление кожи под воздействием экзосом из жировой ткани человека в доклинических моделях. По результатам метаанализа выявлено, что экзосомы стимулируют ангиогенез, ускоряют эпителизацию, снижают фиброз, что может быть связано с доставкой микроРНК, например: miR-21, miR-29a, miR-146a [7]. Более глубокое изучение Chen et al. (2024) привело к выводу, что экзосомы из жировых МСК индуцируют поляризацию макрофагов в противовоспалительный M2-фенотип и усиливают секрецию IL-33, который в свою очередь активирует путь Wnt/ $\beta$ -катенин в кератоцитах, ускоряющий эпителизацию, ангиогенез и образование коллагена. Авторы убеждены, что IL-33 является ключевым медиатором кожной регенерации, эффект которого реализуется опосредованно через экзосомы.

Схожих результатов добились Mazini et al. (2023). Согласно их исследованию ключевым механизмом экзосом жировых МСК является регуляция путей TGF- $\beta$ /GDF11, что приводит к поляризации макрофагов в M2-фенотип и подавлению провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-6. Также они выявили, что ускорение регенерации кожи опосредовано ингибированием матриксных металлопротеаз и усилением синтеза коллагена I/III [11].

#### 4. Сердце

В результатах исследования Wang et al. (2023) был подтвержден терапевтический потенциал экзосом, выделенных из мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани крыс, в виде улучшения функции сердца при модели сердечной недостаточности, индуцированной доксорубицином. После введения экзосом у животных наблюдалось значительное увеличение фракции выброса левого желудочка (LVEF), фракционно-го укорочения (LVFS) и ударного объема (SV), а также снижение сывороточных уровней маркеров сердечной недостаточности – BNP и ANP. Кроме того, лечение привело к повышению уровня АТФ в миокарде, подавлению апоптоза кардиомиоцитов и уменьшению патологических изменений в сердечной ткани. Этот кардиопротекторный эффект авторы связывают со способностью экзосом модулировать экспрессию ключевых регуляторов апоптоза: подавлением проапоптотических белков (Bax, caspase-3, p53) и усилением экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 [9]. В противовес этим обнадеживающим доклиниче-

ским данным, клиническое исследование Traxler et al. не выявило значимого влияния интрамиокардиального введения самих ADSC на профиль плазменных sEV и их miRNA-карго у пациентов с ишемической сердечной недостаточностью, что согласуется с отсутствием улучшения функции сердца в основной группе лечения [15].

#### 5. Сосудистая регенерация

Wang et al. (2022) показали, что экзосомы, секретлируемые стволовыми клетками жировой ткани, усиливают ангиогенез при ишемии конечностей у мышей с диабетом 2 типа за счет поляризации макрофагов в противовоспалительный M2-фенотип через путь JAK/STAT6. Обработка макрофагов *in vitro* привела к увеличению экспрессии M2-маркеров (CD206, CD163), усилению пролиферации, миграции и адгезии различных типов клеток, а также подавлению их апоптоза. Введение экзосом в ишемизированные конечности диабетических мышей *in vivo* стимулировало неоваскуляризацию (повышение плотности микрососудов CD31+) и значительное улучшение перфузии крови, что подтверждает их терапевтический потенциал для лечения ишемии на фоне диабета [10].

Исследование Son et al. (2021) показало регенеративный потенциал экзосом (EV-210), полученных из стволовых клеток жировой ткани (ASCs), обогащенных miR-210. В модели ишемии-реперфузии у крыс фракция выброса левого желудочка повысилась до 89,9% от нормы, а площадь фиброза снизилась до 13,24% (против 31,97% в группе контроля и 17,87% при терапии нативными ASC). Механизмы включали антиапоптотическое действие на кардиомиоциты (через подавление RTP1B/DAPK1), ангиогенез (через ингибирование EFNA3 и повышение VEGF на 211%) и антифибротический эффект (через подавление CTGF на 60%) [14].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая представленные данные, можно заключить, что экзосомы, выделенные из мезенхимальных стволовых клеток различного происхождения, обладают выраженным терапевтическим потенциалом, реализуемым за счёт транспорта биологически активных молекул, включая микроРНК, белки, липиды и цитокины. Их биологическая активность проявляется в способности модулировать ключевые клеточные процессы: пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, а также подавление воспаления и апоптоза. Несмотря на то, что часть исследований фокусируется на тканях, отличных от костной (кожа, печень, миокард), выявленные молекулярные механизмы действия экзосом имеют универсаль-

ный характер. Таким образом, экзосомы из МСК представляют собой перспективный инструмент клеточно-свободной терапии в контексте регенерации ткани, обладая способностью к таргетной модуляции межклеточной коммуникации и восстановлению тканевого гомеостаза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Diomaiuto E., Principe V., Luca A. D., Laperuta F., Alterisio C., Loria A. D. Exosomes in dogs and cats: an innovative approach to the treatment of tumoral and non-tumoral diseases. *Pharmaceutics*. 2021;14.
2. Kalluri R., LeBleu V. S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367.
3. Brunello G., Zanotti F., Trentini M., Zanolla I., Pishavar E., Favero V., et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes show different angiogenic and osteogenic properties depending on donor age. *Pharmaceutics*. 2022;14:908. doi:10.3390/pharmaceutics14050908.
4. Zanolla I., Trentini M., Tiengo E., Zanotti F., Pusceddu T., Rubini A., et al. Adipose-derived stem cell exosomes act as microRNA delivery vehicles in a canine chronic hepatitis model. *Nanotheranostics*. 2024 Mar 9;8(3):298-311. doi:10.7150/ntno.93064.
5. Lee J. H., Won Y. J., Kim H., Choi M., Lee E., Ryoou B., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes promote wound healing and tissue regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 21;24(13):10434. doi:10.3390/ijms241310434.
6. Xiong M., Zhang Q., Hu W., Zhao C., Lv W., Yi Y., et al. Adipose-derived stem cell exosomes: new roles and applications in tissue regeneration in plastic and cosmetic surgery. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 10;8:574223. doi:10.3389/fcell.2020.574223.
7. Yuan T., Meijia L., Xinyao C., Xinyue ., Lijun H. Human adipose-derived stem cell exosomes improve wound healing quality: a systematic review and meta-analysis of preclinical animal studies. *Int Wound J*. 2023 Aug;20(6):2424-39. doi:10.1111/iwj.14081.
8. Wang Y., Ding H., Bai R., Li Q., Ren B., Lin P., et al. Adipose-derived stem cell exosomes accelerate wound healing by increasing IL-33 release from macrophages. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Feb 21;16(1):80. doi:10.1186/s13287-025-04203-x.
9. Wang L., Zhang J. J., Wang S. S., Li L. Mechanism of adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes in the treatment of heart failure. *World J Stem Cells*. 2023 Sep 26;15(9):897-907. doi:10.4252/wjsc.v15.i9.897..

10. Wang X., Chen S., Lu R., Sun Y., Song T., Nie Z., et al. Adipose stem cell-derived exosomes enhance angiogenesis by promoting M2 macrophage polarization via the JAK/STAT6 pathway in diabetic mice with limb ischemia. *Heliyon*. 2022 Nov 13;8(11):e11495. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e11495.
11. Mazini L., Rochette L., Hamdan Y., Malka G. Skin immunomodulation during regeneration: emerging targets. *J Pers Med*. 2021 Jan 30;11(2):85. doi:10.3390/jpm11020085.
12. Yanuar A., Agustina H., Budhiparama N. C., Atik N. Perspectives on the use of exosomes in ligament healing: a systematic review. *Stem Cell Cloning*. 2023 Dec 27;16:91-101. doi:10.2147/S1098271523000023.
13. Alió Del Barrio J. L., De la Mata A., De Miguel M. P., Arnalich-Montiel F., Nieto-Miguel T., El Zarif M., et al. Corneal regeneration using adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cells*. 2022 Aug 16;11(16):2549. doi:10.3390/cells11162549.
14. Song B. W., Lee C. Y., Kim R., Kim W. J., Lee H. W., Lee M. Y., et al. Multiplexed targeting of microRNA-210 in stem cell-derived extracellular vesicles promotes selective regeneration in ischemic hearts. *Exp Mol Med*. 2021 Apr;53(4):695-708. doi:10.1038/s12276-021-00584-0.
15. Traxler D., Dannenberg V., Zlabinger K., et al. Plasma small extracellular vesicle cardiac miRNA expression in patients with ischemic heart failure randomized to percutaneous intramyocardial treatment of adipose-derived stem cells or placebo: subanalysis of the SCIENCE study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10647. doi:10.3390/ijms241310647.
16. Ossanna R., Quintero Sierra L. A., Ghazanfar Tehrani S., Jha V., Curatola C., Busato A., et al. Revolutionary bone regeneration and wound healing: mechanical stromal vascular fraction and hyaluronic acid in a mouse tibial defect model. *Front Cell Dev Biol*. 2025 May 13;13:1582083. doi:10.3389/fcell.2025.1582083.
17. Lyu K., Liu T., Chen Y., Lu J., Jiang L., Liu X., et al. "Cell-free therapy" for tendon injuries: exosomes derived from adipose stem cells. *Eur J Med Res*. 2022 May 28;27(1):75. doi:10.1186/s40001-022-00707-x.
18. Rong J., Li Y. Y., Wang X., Wang J. N., Song M. Non-coding RNAs in adipose-derived stem cell exosomes: mechanisms, therapeutic potential and challenges in wound healing. *World J Stem Cells*. 2025 Apr 26;17(4):102917. doi:10.4252/wjsc.v17.i4.102917.
19. Wan R., Hussain A., Behfar A., Moran S. L., Zhao C. Therapeutic potential of exosomes in soft tissue repair and regeneration. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 31;23(7):3869. doi:10.3390/ijms23073869.
20. Zhou S., Huang J., Zhang Y., Yu H., Wang X. Exosomes in action: unveiling their role in autoimmune diseases and exploring therapeutic potentials. *Immune Netw*. 2024 Feb 20;24(2):e12. doi:10.4110/in.2024.24.e12.
21. Гребень А. И., Еремин П. С., Костромина Е. Ю., Марков П. А., Гильмутдинова И. Р. Использование мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в лечении костных дефектов. *Гений ортопедии*. 2024;(1). Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-i-ekzosom-v-lechenii-kostnyh-defektov>. (Дата обращения: 07.11.2025).
22. Бехало В. А., Горская Ю. Ф., Нестеренко В. Г. Иммунорегуляторный и иммунотерапевтический потенциал мезенхимальных стволовых/стромальных клеток: перспективы и проблемы. *Иммунология*. 2024;(3). Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunoregulyatornyy-i-immunoterapevticheskiy-potentsial-mezenhimalnyh-stvolovyh-stromalnyh-kletok-perspektivy-i-problemy>. (Дата обращения: 07.11.2025).
23. Майбородин И. В., Шевела А. И., Морозов В. В., Михеева Т. В., Фигуренко Н. Ф., Маслов Р. В., Майбородина В. И. Влияние экстрацеллюлярных везикул (экзосом) мезенхимальных стромальных клеток на регенерацию костной ткани. *Новости хирургии*. 2019;(2). Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ekstratsellyulyarnyh-vezikul-ekzosom-mezenhimalnyh-stromalnyh-kletok-na-regeneratsiyu-kostnoy-tkani>. (Дата обращения: 07.11.2025).
24. Такоева Е. А., Кокаев Р. И., Ислаев А. А. Мезенхимальные стволовые клетки или внеклеточные везикулы в выборе лечения ревматоидного артрита. *Acta Biomed Sci*. 2025;(1). Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezenhimalnye-stvolovye-kletki-ili-vnekletochnye-vezikuly-v-vybore-lecheniya-revmatoidnogo-artrita>. (Дата обращения: 13.11.2025).

## REFERENCES

1. Diomaiuto E., Principe V., Luca A. D., Laperuta F., Alterisio C., Loria A. D. Exosomes in dogs and cats: an innovative approach to the treatment of tumoral and non-tumoral diseases. *Pharmaceutics*. 2021;14.
2. Kalluri R., LeBleu V. S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367.
3. Brunello G., Zanotti F., Trentini M., Zanolla I., Pishavar E., Favero V., et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes show different angiogenic and osteogenic properties depending on donor

- age. *Pharmaceutics*. 2022;14:908. doi:10.3390/pharmaceutics14050908.
4. Zanolli I., Trentini M., Tiengo E., Zanotti F., Pusceddu T., Rubini A., et al. Adipose-derived stem cell exosomes act as microRNA delivery vehicles in a canine chronic hepatitis model. *Nanotheranostics*. 2024 Mar 9;8(3):298-311. doi:10.7150/ntno.93064.
  5. Lee J. H., Won Y. J., Kim H., Choi M., Lee E., Ryoou B., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes promote wound healing and tissue regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 21;24(13):10434. doi:10.3390/ijms241310434.
  6. Xiong M., Zhang Q., Hu W., Zhao C., Lv W., Yi Y., et al. Adipose-derived stem cell exosomes: new roles and applications in tissue regeneration in plastic and cosmetic surgery. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 10;8:574223. doi:10.3389/fcell.2020.574223.
  7. Yuan T., Meijia L., Xinyao C., Xinyue ., Lijun H. Human adipose-derived stem cell exosomes improve wound healing quality: a systematic review and meta-analysis of preclinical animal studies. *Int Wound J*. 2023 Aug;20(6):2424-39. doi:10.1111/iwj.14081.
  8. Wang Y., Ding H., Bai R., Li Q., Ren B., Lin P., et al. Adipose-derived stem cell exosomes accelerate wound healing by increasing IL-33 release from macrophages. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Feb 21;16(1):80. doi:10.1186/s13287-025-04203-x.
  9. Wang L., Zhang J. J., Wang S. S., Li L. Mechanism of adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes in the treatment of heart failure. *World J Stem Cells*. 2023 Sep 26;15(9):897-907. doi:10.4252/wjsc.v15.i9.897.
  10. Wang X., Chen S., Lu R., Sun Y., Song T., Nie Z., et al. Adipose stem cell-derived exosomes enhance angiogenesis by promoting M2 macrophage polarization via the JAK/STAT6 pathway in diabetic mice with limb ischemia. *Heliyon*. 2022 Nov 13;8(11):e11495. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e11495.
  11. Mazini L., Rochette L., Hamdan Y., Malka G. Skin immunomodulation during regeneration: emerging targets. *J Pers Med*. 2021 Jan 30;11(2):85. doi:10.3390/jpm11020085.
  12. Yanuar A., Agustina H., Budhiparama N. C., Atik N. Perspectives on the use of exosomes in ligament healing: a systematic review. *Stem Cell Cloning*. 2023 Dec 27;16:91-101. doi:10.2147/SCCAA.S438023.
  13. Alió Del Barrio J. L., De la Mata A., De Miguel M. P., Arnalich-Montiel F., Nieto-Miguel T., El Zarif M., et al. Corneal regeneration using adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cells*. 2022 Aug 16;11(16):2549. doi:10.3390/cells11162549.
  14. Song B. W., Lee C. Y., Kim R., Kim W. J., Lee H. W., Lee M. Y., et al. Multiplexed targeting of microRNA-210 in stem cell-derived extracellular vesicles promotes selective regeneration in ischemic hearts. *Exp Mol Med*. 2021 Apr;53(4):695-708. doi:10.1038/s12276-021-00584-0.
  15. Traxler D., Dannenberg V., Zlabinger K., et al. Plasma small extracellular vesicle cardiac miRNA expression in patients with ischemic heart failure randomized to percutaneous intramyocardial treatment of adipose-derived stem cells or placebo: subanalysis of the SCIENCE study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10647. doi:10.3390/ijms241310647.
  16. Ossanna R., Quintero Sierra L. A., Ghazanfar Tehrani S., Jha V., Curatola C., Busato A., et al. Revolutionary bone regeneration and wound healing: mechanical stromal vascular fraction and hyaluronic acid in a mouse tibial defect model. *Front Cell Dev Biol*. 2025 May 13;13:1582083. doi:10.3389/fcell.2025.1582083.
  17. Lyu K., Liu T., Chen Y., Lu J., Jiang L., Liu X., et al. "Cell-free therapy" for tendon injuries: exosomes derived from adipose stem cells. *Eur J Med Res*. 2022 May 28;27(1):75. doi:10.1186/s40001-022-00707-x.
  18. Rong J., Li Y. Y., Wang X., Wang J. N., Song M. Non-coding RNAs in adipose-derived stem cell exosomes: mechanisms, therapeutic potential and challenges in wound healing. *World J Stem Cells*. 2025 Apr 26;17(4):102917. doi:10.4252/wjsc.v17.i4.102917.
  19. Wan R., Hussain A., Behfar A., Moran S. L., Zhao C. Therapeutic potential of exosomes in soft tissue repair and regeneration. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 31;23(7):3869. doi:10.3390/ijms23073869.
  20. Zhou S., Huang J., Zhang Y., Yu H., Wang X. Exosomes in action: unveiling their role in autoimmune diseases and exploring therapeutic potentials. *Immune Netw*. 2024 Feb 20;24(2):e12. doi:10.4110/in.2024.24.e12.
  21. Greben A. I., Eremin P. S., Kostromina E. Yu., Markov P. A., Gilmutdinova I. R. Use of mesenchymal stem cells and exosomes in the treatment of bone defects. *Genius of Orthopedics*. 2024; (1). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-mezenhimalnyh-stvolovyh-kletok-i-ekzosom-v-lechenii-kostnyh-defektov>. (Accessed: 07.11.2025).
  22. Bekhalo V. A., Gorskaya Yu. F., Nesterenko V. G. Immunoregulatory and immunotherapeutic potential of mesenchymal stem/stromal cells: prospects and problems. *Immunology*. 2024; (3). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunoregulyatornyy-i-immunoterapevticheskiy-potentsial-mezenhimalnyh-stvolovyh-stromalnyh-kletok-perspektivy-i-problemy>. (Accessed: 07.11.2025).
  23. Maiborodin I. V., Shevela A. I., Morozov V. V., Mikheeva T. V., Figurenko N. F., Maslov R. V., Maiborodina V. I. Effect of extracellular

vesicles (exosomes) of mesenchymal stromal cells on bone tissue regeneration. Surgical news. 2019; (2). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ekstratsellyulyarnyh-vezikul-ekzosom-mezenhimalnyh-stromalnyh-kletok-na-regeneratsiyu-kostnoy-tkani>. (Accessed: 07.11.2025).

24. Takoeva E. A., Kokaev R. I., Islaev A. A. Mesenchymal stem cells or extracellular vesicles in choosing the treatment for rheumatoid arthritis. Acta Biomed Sci. 2025;(1). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezenhimalnye-stvolovye-kletki-ili-vnekletochnye-vezikuly-v-vybore-lecheniya-revmatoidnogo-artrita>. (Accessed: 13.11.2025).