

# Экзосомы в эстетической медицине и дерматологии: обзор и опыт клинического применения

Е.А. Разумовская<sup>1</sup>, С.В. Мураков<sup>2,3✉</sup>, stanislav@doctor.com, О.М. Капулер<sup>4</sup>, Н.Г. Калашникова<sup>5</sup>, А.М. Главнова<sup>3</sup>, Е.Н. Князькова<sup>3</sup>, А.В. Тимофеев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Клиника «Ренессанс-Косметология»; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н

<sup>2</sup> Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

<sup>3</sup> ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П

<sup>4</sup> Центр косметологии, пластической и реконструктивной хирургии; 450037, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Комсомольская, д. 37

<sup>5</sup> Сеть клиник «Линлайн»; 119333, Россия, Москва, Университетский проспект, д. 4

## Резюме

Экзосомы представляют собой микроскопические частицы, секретируемые различными клетками растений и животных, в том числе человека. В их составе имеются ценные биологически активные вещества, такие как белки, липиды, нуклеиновые кислоты и метаболиты, благодаря которым они могут оказывать положительное воздействие на различные структуры и ткани. В области эстетической медицины и дерматологии экзосомы привлекли к себе внимание благодаря своей способности усиливать синтез коллагена, устранять воспаление и улучшать защиту кожи от внешних неблагоприятных факторов. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт применения продуктов с экзосомами в лечении кожных заболеваний, таких как розацеа, акне, нарушения пигментации, алопеция, а также для устранения косметических дефектов и омоложения кожи. При практическом применении экзосом важно понимание происхождения конкретного продукта, включая производителя и используемые им стандарты производства и анализа, что связано с отсутствием международной стандартизации в этой области. Для достижения максимальной эффективности применения экзосом необходимо следовать официальным инструкциям. В условиях отсутствия унифицированных протоколов применения особую значимость приобретает изучение и анализ практического опыта специалистов в данной сфере. В статье представлены фундаментальные характеристики экзосом, рассмотрены методы их получения и анализа в промышленном масштабе, а также описано текущее состояние их применения в клинической практике. Помимо этого, представлен опыт применения экзосомальной терапии в дерматологии и эстетической медицине.

**Ключевые слова:** внеклеточные везикулы, малые внеклеточные везикулы, экзосомы, экзосомы из мезенхимальных стволовых клеток, растительные экзосомы, мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань, межклеточное взаимодействие

**Для цитирования:** Разумовская ЕА, Мураков СВ, Капулер ОМ, Калашникова НГ, Главнова АМ, Князькова ЕН, Тимофеев АВ. Экзосомы в эстетической медицине и дерматологии: обзор и опыт клинического применения. *Медицинский совет*. 2025;19(14):168–182. <https://doi.org/10.21518/ms2025-347>.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при поддержке компании LOTOS UNITED, это никак не повлияло на мнение авторов.

# Exosomes in aesthetic medicine and dermatology: A review and clinical experience

Elena A. Razumovskaya<sup>1</sup>, Stanislav V. Murakov<sup>2,3✉</sup>, stanislav@doctor.com, Olga M. Kapuler<sup>4</sup>, Natalia G. Kalashnikova<sup>5</sup>, Anastasia M. Glavnova<sup>3</sup>, Elena N. Knyzkova<sup>3</sup>, Aleksey V. Timofeev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Renaissance Cosmetology Clinic; 106n, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia

<sup>2</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia

<sup>3</sup> Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia

<sup>4</sup> Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37, Komsomolskaya St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450037, Russia

<sup>5</sup> Linline Clinic Chain; 4, Universitetsky Ave., Moscow, 119333, Russia

## Abstract

Exosomes are microscopic particles secreted by various plant and animal cells, including human cells. They carry valuable biologically active substances such as proteins, lipids, nucleic acids, and metabolites that exert beneficial effects on various structures and tissues. In aesthetic medicine and dermatology, exosomes have attracted attention due to their ability to enhance collagen synthesis, eliminate inflammation, and improve the skin's protection against harmful external factors. To date, considerable clinical experience has been gained in the use of exosome products for the treatment of skin diseases such as rosacea,

acne, pigmentation disorders, and alopecia, as well as for aesthetic correction and skin rejuvenation. When using exosomes, it is important to have an understanding of the origin of a particular product, including the manufacturer, the production and analysis standards used, due to the lack of international standardization in this area. For the most effective implementation of exosome-based treatments, adherence to official directions for use is critical. With no unified application protocols available, the evaluation of specialists' practical experience in this area is particularly valuable. This article presents a general overview of exosomes, discusses their production and analysis on an industrial scale, and describes the current state of their application in clinical practice. In addition, the experience of exosomal therapy in dermatology and aesthetic medicine is presented.

**Keywords:** extracellular vesicles, small extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stem cell-derived exosomes, plant-derived exosomes, mesenchymal stem cells, adipose tissue, intercellular interaction

**For citation:** Razumovskaya EA, Murakov SV, Kapuler OM, Kalashnikova NG, Glavnova AM, Knyzkova EN, Timofeev AV. Exosomes in aesthetic medicine and dermatology: A review and clinical experience. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(14):168–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-347>.

**Conflict of interest:** the article was published with support of LOTOS UNITED, it didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

## ВВЕДЕНИЕ

Внеклеточные везикулы (ВВ) были открыты в 1940-х гг., когда в ходе экспериментов E. Chargaff и R. West выявили способность к коагуляции у лишенной тромбоцитов плазмы крови благодаря частицам [1], везикулярная природа которых была подтверждена чуть позже методом электронной микроскопии [2]. В дальнейшем ВВ выявляли в различных биологических жидкостях, тканях и структурах, например, в хрящевом матриксе [3], однако воспринимали их по большей части как «артефакты» [4]. В 1983 г. В.Т. Рап и R.M. Johnstone установили, что в период созревания ретикулоциты млекопитающих секретируют ВВ, содержащие «ненужные» им рецепторы трансферрина [5]. В связи с этим ученые называли ВВ «мешками для мусора», которые предназначены для удаления из клеток различных продуктов их жизнедеятельности. Однако в 2000-х гг., по мере совершенствования аналитических методов, было установлено, что ВВ содержат разнообразные вещества, в том числе белки, липиды, метаболиты и нуклеиновые кислоты [6, 7]. Это привело к кардинальному изменению понимания роли ВВ – их стали рассматривать как важнейший механизм межклеточной коммуникации и способ горизонтальной передачи генетической информации. С того времени произошла интенсификация изучения ВВ, которое привлекает ученых возможностью разработки инновационных диагностических биомаркеров, терапевтических агентов, систем доставки активных веществ и противоопухолевых вакцин. Разнообразные препараты на основе ВВ в настоящее время проходят различные фазы клинических исследований, а некоторые средства уже применяются в практике.

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ

ВВ – это микроскопические структуры сферической формы, окруженные двуслойной липидной мембраной, секретируемые различными клетками в межклеточное пространство и не способные к репликации [8]. Популяция ВВ гетерогенна и включает несколько подгрупп, среди которых к наиболее изученным относятся так называемые классические ВВ: экзосомы, эктосомы (или микровезикулы)

и апоптотические тельца [9]. Первоначально такое разделение ВВ на подгруппы было выполнено с учетом их размера и пути формирования (биогебеза). Экзосомы – наименьшие по размеру ВВ (50–200 нм) [10], которые у эукариот синтезируются эндосомальным путем. Эктосомы больше в диаметре (100–1 000 нм) и образуются за счет выпячивания плазматической мембраны клетки с последующим отделением везикулы. Апоптотические тельца по размеру могут варьировать в широком диапазоне значений (50–5 000 нм) и представляют собой фрагменты погибающих клеток (рис. 1) [11]. Ввиду имеющихся в настоящее время ограничений, связанных с выделением ВВ, в руководстве Международного общества по изучению внеклеточных везикул (International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) эти частицы рекомендуется разделять на малые (мВВ, <200 нм в диаметре) и большие ВВ (>200 нм в диаметре) [8].

Помимо размера и особенностей биогебеза, ВВ отличаются друг от друга тем, в каких условиях они секретируются и от какой родительской клетки происходят. Секреция ВВ в межклеточное пространство может быть конститутивной или начинаться после активации, а также под воздействием различных стрессовых факторов, таких как гипоксия, оксидативный стресс, апоптоз и сенесценция [12]. Родительскими клетками ВВ могут быть клетки человека, животных, растений и даже бактерий, поскольку эти частицы являются универсальным механизмом межклеточной коммуникации у всех доменов жизни [13]. Все эти различия определяют особенности состава, биологических свойств и функций ВВ, из которых наибольший интерес в области эстетической медицины и дерматологии в настоящее время представляют экзосомы.

## ЭКЗОСОМЫ

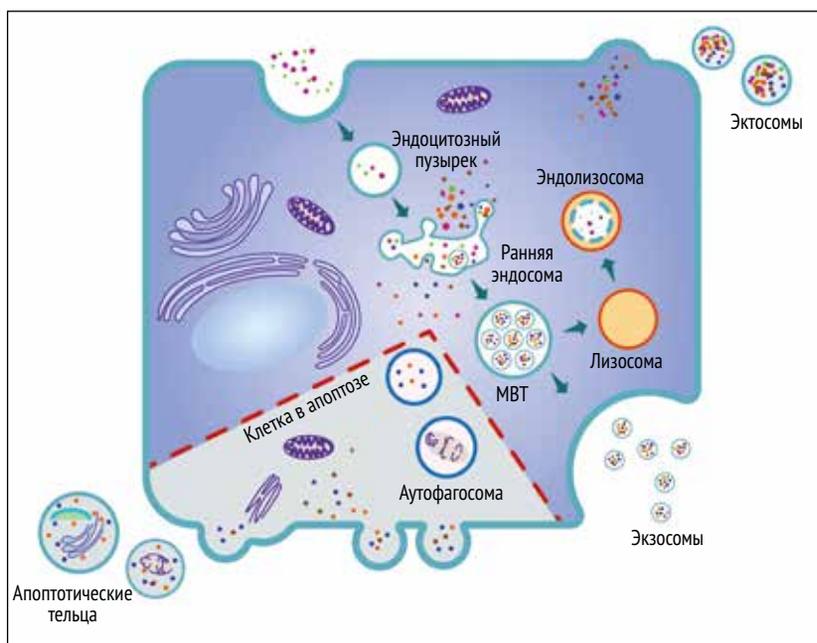
Экзосомы – это подгруппа ВВ, которые, учитывая их размер (50–200 нм), относят к мВВ. Они секретируются практически всеми типами клеток и обнаружены в различных биологических жидкостях, таких как плазма крови, слюна, цереброспинальная, амниотическая, семенная жидкость, моча, грудное молоко, желчь и др. [14, 15]. С точки зрения происхождения экзосомы являются продуктом функционирования эндосомальной системы

клетки и формируются в несколько этапов. Сначала происходит инвагинация плазматической мембраны, и образуется везикула с цитоплазматическим содержанием, которая отделяется от клеточной мембраны и становится ранней эндосомой. После возврата некоторых белков в плазматическую мембрану внутри ранней эндосомы путем инвагинации ее оболочки и сортировки молекул начинается образование внутрипросветных пузырьков (ВПП; intraluminal vesicles, ILV), содержащих различные компоненты (в англоязычной литературе содержание ВВ или их состав обозначают термином «cargo» – груз) [16]. В результате формируется мультивезикулярное тельце (МВТ), которое может вступать во взаимодействие с другими органеллами клетки, например, аппаратом Гольджи, эндоплазматическим ретикулумом, митохондриями, фагосомами и др., что приводит к модуляции молекулярного состава ВПП [17–19]. После завершения созревания МВТ подвергается одному из двух процессов: либо сливается с лизосомой с последующей деградацией содержимого, либо взаимодействует с клеточной мембраной, высвобождая ВПП во внеклеточное пространство. После этого ВПП именуется экзосомой [20] (рис. 1).

После секреции часть экзосом поглощается макрофагами, тогда как оставшиеся экзосомы могут воздействовать на материнскую клетку (аутокринный эффект) или прилежащие клетки в пределах той же ткани (паракринный эффект), а также проникать в кровоток, где переносятся с кровью и оказывают системное действие (эндокринный эффект). Важно отметить, что экзосомы могут проникать через различные гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический [20]. Взаимодействовать с клеткой-мишенью экзосомы могут тремя способами: 1) напрямую связываться с рецепторами плазматической мембраны клетки-мишени посредством поверхностных белков (например, тетраспанинов); 2) сливаться с мембраной клетки-мишени или 3) проникать в клетку-мишень путем эндоцитоза. Взаимодействие экзосомы с клеткой-мишенью происходит двумя путями. При прямом слиянии с мембраной содержимое сразу поступает в цитоплазму. При эндоцитозе экзосома оказывается в эндосомальной системе, но способна избежать разрушения и все равно доставить свое содержимое в цитоплазму клетки-мишени [21].

Важнейшую роль во взаимодействии экзосом с клетками-мишенями играет состав двуслойной мембраны экзосом, которым определяется их таргетность и поглощение. К основным связанным с мембраной белкам, встроенным в экзосомы, относятся тетраспанины (например, CD9, CD63, CD81), молекулы клеточной адгезии (например, интегрины), сигнальные (например, ГТФазы) и антигенпредставляющие молекулы (главный комплекс гистосовместимости – МНС класса I и II) [22]. Кроме того,

● **Рисунок 1.** Биогенез трех основных подгрупп внеклеточных везикул  
● **Figure 1.** Biogenesis of three major subclasses of extracellular vesicles

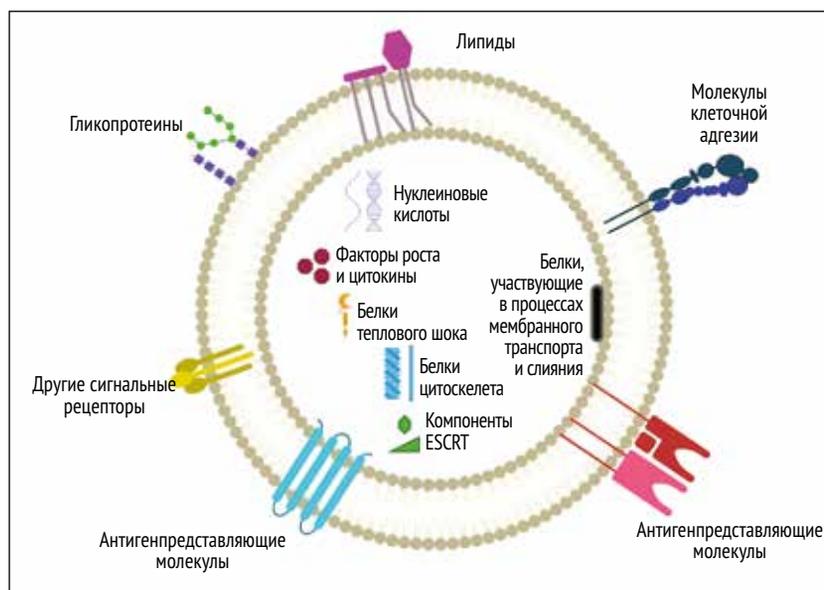


МВТ – мультивезикулярное тельце.

двуслойная мембрана экзосом включает различные гликопротеины и липиды, такие как холестерин, церамиды и сфингомиелин, которые влияют на сортировку содержимого экзосом, их секрецию, структуру и передачу сигнала [23]. Одной из основных функций мембраны экзосом также является защита содержимого просвета этих частиц от разрушения во внеклеточном пространстве, поскольку именно содержимым определяется биологический эффект, оказываемый экзосомами на клетки-мишени. В состав просвета экзосом обычно входят белки теплового шока, белки цитоскелета, компоненты эндосомального комплекса сортировки (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT), участвующие в формировании ВПП и упаковке в них определенных белков, факторов роста (например, трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β)), цитокинов (например, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)), нуклеиновых кислот (например, матричные рибонуклеиновые кислоты (мРНК), малые некодирующие РНК (микроРНК)) и др. [22, 24] (рис. 2). Важно отметить, что некоторые компоненты универсальны для всех экзосом, тогда как другие могут существенно отличаться.

Ключевой фактор, определяющий уникальность состава, а следовательно, и биологических эффектов экзосом, – это их источник (т. е. то, от какой родительской клетки они произошли). В своей работе O. Janouskova et al. [25] предлагают следующую классификацию таких источников: конвенциональные (экзосомы, полученные от человека и других млекопитающих) и неконвенциональные (экзосомы, полученные из других источников, в том числе от немлекопитающих животных, из микроорганизмов и растений). При этом экзосомы могут выделяться из жидкостей (например, плазмы крови, молока, сока растений) или клеточных культур. В качестве источника экзосом в настоящее время

● **Рисунок 2.** Состав экзосом  
 ● **Figure 2.** Composition of exosomes



ESCRT – эндосомальный комплекс сортировки, необходимый для транспорта.

интенсивно изучают человеческие мезенхимальные стволовые клетки (МСК), иммунные клетки, нервные стволовые клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки пупочной вены, шванновские клетки и др.

### Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток

В дерматологии и эстетической медицине наибольший интерес представляют экзосомы, полученные из человеческих МСК (МСК-экзосомы). МСК – это мультипотентные стромальные клетки, способные к самообновлению и дифференцировке в различные специализированные клетки, такие как остеобласты, хондроциты, миоциты, адипоциты и клетки соединительной ткани, включая фибробласты кожи [26], которые формируют соответствующие ткани и их компоненты (например, кость, хрящ, коллаген и др.). На сегодняшний день МСК считают перспективным вариантом клеточной терапии, в том числе для лечения различных заболеваний кожи, который, однако, обладает определенными ограничениями и вызывает опасения, связанные с иммунобиологическими рисками и потенциальной онкогенностью. С этой точки зрения применение экзосом из МСК обеспечивает возможность получения положительных эффектов клеточной терапии без ограничений путем доставки биологически активных веществ в клетки-мишени с обеспечением низкой иммуногенности и высокой безопасности [22, 27].

Данные многочисленных исследований указывают, что экзосомы, секретируемые МСК, обладают ранозаживляющими, иммуномодулирующими, противовоспалительными и регенеративными свойствами [28–30]. Кроме того, они усиливают пролиферацию и миграцию фибробластов, выработку коллагена 1-го и 3-го типов, секрецию фибробластами белков внеклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ (MMP), участвующих в ремоделировании тканей,

а также способствуют эпителизации [31]. Все это делает экзосомы, получаемые из МСК, ценным инструментом для терапевтического воздействия и омоложения кожи.

Получение МСК возможно из жировой ткани, ткани пуповины, плаценты, костного мозга и др. В рассматриваемой области жировую ткань как источник МСК и экзосом считают наиболее перспективной и оптимальной. Это связано как с технологией получения клеток, так и с составом и биологическими эффектами выделяемых из них экзосом. Жировая ткань присутствует в организме в больших объемах, ее легко извлечь, при этом в ней содержится много стволовых клеток [32]. В культуре жировым МСК требуется меньше времени для деления, они обладают более выраженным антиапоптотическим потенциалом и продуцируют больше экзосом [33, 34]. Экзосомы, полученные из жировой ткани (в англоязычной литературе – ADSC-Exos),

содержат больше липидов, что обеспечивает их более выраженную паракринную сигнальную активность. Они способствуют ускоренному восстановлению тканей за счет более эффективного слияния и взаимодействия с клетками-мишенями [35]. В состав экзосом, полученных из жировой ткани, входят противовоспалительные цитокины, факторы роста и микроРНК, благодаря чему они могут модулировать иммунную микросреду, снижая воспаление, а также стимулировать ангио- и адипогенез [36]. Кроме того, отмечено антифибротическое действие таких экзосом, т. е. их способность снижать выраженность рубцовых изменений [37]. Экзосомы, полученные из жировой ткани, также способствуют развитию волосных фолликулов и сальных желез, стимулируют синтез и структурную организацию коллагена, ускоряют регенерацию поврежденных тканей [38] и уменьшают проявления гиперпигментации [39].

### Растительные экзосомы

Растения относятся к надцарству эукариот, а потому их клетки способны производить экзосомальные везикулы, которые в англоязычной литературе обозначают аббревиатурой PELN (plant-derived exosome-like nanoparticles – экзосомоподобные наночастицы растительного происхождения). Для упрощения в рамках данной статьи эти структуры будут обозначаться термином «растительные экзосомы». Выделяемые растениями экзосомы похожи на экзосомы животных и человека по таким параметрам, как размер, морфология, плотность, содержание определенных веществ, однако имеют некоторые особенности биогенеза и состава [40]. Формироваться они могут одним из трех способов: 1) путем образования МВТ; 2) путем образования сферической органеллы EXPO (exocyst-positive organelle), по структуре похожей на аутофагосому; 3) путем образования вакуоли [40, 41]. Первый способ считают основным путем биогенеза растительных экзосом, который во многом схож с биогенезом экзосом у млекопитающих, в том числе человека [42].

В состав растительных экзосом входят три основные группы веществ: липиды, белки и нуклеиновые кислоты [7]. Их мембрана представлена липидным бислоем, который содержит большое количество фосфолипидов и, в отличие от экзосом млекопитающих, не содержит холестерин [43]. Фосфолипиды обеспечивают стабильность и коммуникацию растительных экзосом с клетками, а также усиливают их антиоксидантный и противовоспалительный эффекты [44]. Белки в составе растительных экзосом, как правило, присутствуют в малых количествах, менее разнообразны и в основном относятся к двум группам: трансмембранные и мембраносвязанные [45]; нуклеиновые кислоты представлены мРНК, микроРНК и другими некодирующими РНК [43]. Кроме того, в растительных экзосомах имеются различные малые молекулы и метаболиты, виды и содержание которых зависят от конкретного растения. Например, экзосомоподобные наночастицы, полученные из имбиря (ginger-derived exosome-like nanoparticles, GDEN), включают 6-гингерол и 6-шогаол, обладающие противовоспалительным, антиоксидантным и противоопухолевым действием [46, 47]. Растительные экзосомы, полученные из грейпфрута, содержат нарингенин, у которого выявлены антинеопластические свойства [48], а экзосомы, полученные из алоэ вера, – алоэзин и  $\beta$ -ситостерин, известные своим антиоксидантным действием [49].

Значение растительных экзосом для медицины заключается в их способности воздействовать не только на собственные растительные клетки, но и на клетки представителей других царств, в том числе человека [50]. Этот феномен называется «межцарственной коммуникацией» (cross-/inter-kingdom communication). В области эстетической медицины и дерматологии растительные экзосомы демонстрируют многофакторное действие: на клеточном уровне они регулируют функциональную активность клеток кожи, подавляя воспаление, стимулируя пролиферацию фибробластов, усиливая неоколлагеногенез и контролируя меланогенез [51]; на уровне макроструктур обеспечивается восстановление волосяного покрова [52], уменьшение количества и сужение выводных протоков сальных желез, снижение выраженности морщин, увеличение плотности дермы и улучшение увлажненности кожи [53]. Дополнительно проявляется репаративный эффект с ускорением заживления ран [54]. Кроме того, растительные экзосомы обладают такими преимуществами, как биосовместимость, низкая иммуногенность и низкая токсичность [55]. По всей видимости, они более эффективны по сравнению с традиционными растительными экстрактами [56].

## ПРОИЗВОДСТВО И АНАЛИЗ ЭКСОСОМ

Производство экзосом – это сложный процесс, требующий надлежащей стандартизации, профессиональной компетенции в области биотехнологических продуктов и строгого анализа. В настоящее время единых международных стандартов, регулирующих производство препаратов на основе экзосом, не существует. Это связано как с разнообразием методов производства и анализа, так и с особенностями состава экзосом, полученных из различных

источников. Тем не менее общепризнанный подход заключается в следующем: препараты на основе экзосом рассматриваются как биологические средства, а их производство и контроль качества основываются на правилах надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) или аналогичных документах. С учетом этих правил разрабатываются стандартные операционные процедуры (СОП) биотехнологического предприятия. Важным элементом является оценка влияния полученных экзосом на физиологические функции организма [57]. К критически важным этапам производства экзосом относятся выбор источника, методика выделения и очистки, контроль качества с учетом характеристик экзосом, проверка чистоты продукта, оценка стабильности и определение условий хранения. Далее будет представлен пример стандартизации производства экзосом с учетом всех перечисленных аспектов в Южной Корее.

### Стандартизация производства экзосом в Южной Корее на примере препарата Creabello EXO

Южная Корея стала одной из первых стран в мире, где началось производство продуктов с экзосомами, предназначенных для применения в эстетической медицине и дерматологии. Местным регулятором в этой области является Министерство безопасности пищевых продуктов и медикаментов Республики Корея (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS), которое рассматривает такую продукцию в качестве биологических препаратов. В Республике Корея действует руководство по экзосомам Корейского общества по изучению внеклеточных везикул (Korean Society for Extracellular Vesicles, KSEV). Документ содержит рекомендации по проведению доклинических и клинических исследований ВВ, а также контролю их качества. Основная цель разработки руководства – создание эффективных и безопасных продуктов на основе этих структур. В декабре 2018 г. Национальный институт по оценке безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Республики Корея (National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, NIFDS) выпустил руководство по оценке качества препаратов с внеклеточными везикулами, их доклиническим и клиническим исследованиям (Guideline on Quality, Nonclinical, and Clinical Evaluation of Extracellular Vesicle Preparations) [57]. Накопленный в Южной Корее обширный опыт производства и клинического применения продуктов на основе экзосом уже активно перенимается международным сообществом. Однако следует подчеркнуть, что на текущий момент данные продукты классифицируются исключительно как косметические средства и не обладают статусом лекарственных препаратов.

В качестве примера стандартизированного высокотехнологичного производства, основанного на описанном выше подходе к получению продукции с экзосомами, будет рассмотрен процесс изготовления препарата Creabello EXO в Южной Корее. Этот препарат производится в специальных помещениях с HEPA-фильтрацией, в которых поддерживаются ультрастерильные условия (рис. 3)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Внутренние данные компании LOTOS UNITED.

● **Рисунок 3.** Процесс производства Creabello EXO  
 ● **Figure 3.** Creabello EXO manufacturing process



МСК – мезенхимальные стволовые клетки; СВФ – стромально-васкулярная фракция; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

На *первом этапе* в условиях стационара производят забор биоматериала (жировой ткани) у молодых, клинически здоровых доноров женского пола, учитывая данные о том, что экзосомы, полученные из жировой ткани доноров старшего возраста могут быть менее эффективными [58]. Непосредственно перед процедурой доноры проходят скрининг на наличие инфекционных агентов (вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, Т-лимфотропный вирус человека, цитомегаловирус, возбудители сифилиса, хламидийной инфекции, гонореи). После получения биоматериала регистрируют данные о доноре, времени и методе проведения процедуры, а также количественные показатели биоматериала. Все это обеспечивает надежную защиту от контаминации экзосом и подтверждает их безопасность для применения. На *втором этапе* получают МСК. Для этого выполняют предварительную промывку и очистку жировой ткани и ее инкубацию с коллагеназой. Данный процесс обеспечивает эффективное удаление жировой ткани и посторонних примесей, в результате чего формируется стромально-васкулярная фракция (СВФ). Полученный материал подвергается тщательному многоступенчатому контролю качества. На *третьем этапе* готовят первичную культуру клеток СВФ, а затем в специальной культуральной среде проводят 8 циклов субкультивации, причем после каждого цикла выполняют дополнительную очистку. На *четвертом этапе* обеспечивают контроль качества полученной клеточной культуры, который включает проверку вирусного загрязнения методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), анализ чистоты МСК, мониторинг бактериального загрязнения, тест на эндотоксины (LAL-тест) и подсчет жизнеспособных клеток с оценкой их выживаемости.

При обнаружении любых отклонений полученная клеточная культура подлежит обязательной утилизации, а донор исключается из дальнейшего использования в производственном процессе. На *пятом этапе* происходит отделение культуральной среды от клеток с получением супернатанта, а затем осуществляется процесс выделения экзосом. Для этого прибегают к ультрацентрифугированию – «золотому стандарту» выделения экзосом [59], позволяющему избежать применения дополнительных химических реагентов, которые могут загрязнять препарат. Ультрацентрифугирование выполняют в четыре этапа, что позволяет получить экзосомы, очищенные от клеток, клеточных фрагментов, крупных везикул и везикул неэкзосомального происхождения размером более 200 нм. Дополнительно после ультрацентрифугирования выполняют нанофильтрацию. На *шестом этапе* проводят очистку и концентрирование экзосом методом фильтрации в тангенциальном потоке (ФТП), что позволяет устранить более мелкие молекулы и примеси. Кроме того, на этом этапе выполняют комплексный анализ экзосом, который включает определение количества и размера везикул, оценку их чистоты, идентификацию маркеров/белков методом вестерн-блоттинга, выявление посторонних примесей и визуализацию формы методом просвечивающей электронной микроскопии. На *седьмом этапе* происходит приготовление лиофилизата полученных МСК-экзосом, добавление вспомогательных компонентов (в том числе растительных экзосом) и стерилизация. Растительные экзосомы получают в отдельном производственном секторе из чистых клеточных культур соответствующих растений на основе стандартизированного технологического процесса изготовителя. На *восьмом этапе*

выполняют очистку и подготовку флаконов, их наполнение и контроль качества, а также упаковку готового продукта. По завершении восьмого этапа производства получают готовый к применению препарат, состав и характеристики которого представлены в следующем разделе.

### Состав и характеристики Creabello EXO

Creabello EXO поставляется в двух флаконах, один из которых (EXO, 100,0 мг) содержит собственно продукт с экзосомами в виде лиофилизированного порошка, а второй (EXO MIXER, 5,0 мл) представляет собой растворитель, смешиваемый с основным продуктом перед применением.

В состав лиофилизированного порошка EXO (100,0 мг) входят кондиционированная среда МСК жировой ткани человека, экзосомы из МСК жировой ткани человека, ВВ центеллы азиатской, ВВ алоэ вера, маннитол, трегалоза и метионин. *Кондиционированная среда МСК жировой ткани человека* прошла полный комплекс доклинических исследований, подтверждающих безопасность ее применения в медицинских целях; подтверждено отсутствие у этой среды токсического, мутагенного и раздражающего действия. Она содержит биоактивные компоненты, факторы роста и цитокины, которые стимулируют регенерацию и репарацию кожных покровов<sup>2</sup>. Как указано ранее, экзосомы из МСК жировой ткани человека обладают различными положительными эффектами (см. раздел «Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток»), обеспечивая восстановление тканевой архитектоники и модуляцию иммунного ответа [60]. *ВВ центеллы азиатской (Centella asiatica)* оказывают противовоспалительное действие, стимулируют синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, ускоряют процессы заживления ран [53]. *ВВ алоэ вера* обеспечивают увлажняющее и успокаивающее действие на кожу, обладают антиоксидантным эффектом, содержат биоактивные компоненты, способствующие восстановлению эпидермиса [54, 61, 62]. *Маннитол* оказывает осмопротективное действие, способствует образованию влагоудерживающего барьера в роговом слое эпидермиса [63], а *трегалоза* формирует защитную матрицу, препятствующую трансэпидермальной потере жидкости [64]. *Метионин* относится к незаменимым серосодержащим аминокислотам, участвующим в синтезе фосфолипидов клеточных мембран и поддерживающим целостность эпидермального барьера.

В состав растворителя EXO MIXER (5,0 мл) входит вода и ряд компонентов (пептиды, пантенол и др.), дополняющих действие экзосом и способствующих стимуляции синтеза коллагена, регенерации тканей и снижению выраженности воспалительной реакции. Более подробно с составом растворителя можно ознакомиться в инструкции по применению Creabello EXO.

После смешивания лиофилизированного порошка EXO (100,0 мг) с растворителем EXO MIXER (5,0 мл) получают суспензию Creabello EXO со следующими характеристиками: стерильная прозрачная жидкость без запаха, которая содержит экзосомы в концентрации 33 млрд/мл<sup>3</sup>.

### Анализ состава и воздействия Creabello EXO

Для верификации морфологических и структурных характеристик экзосом в составе Creabello EXO в России проведено несколько исследований<sup>4</sup>. В Национальном исследовательском университете «Московский энергетический институт» методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) выполнен анализ образцов лиофилизата и суспензии Creabello EXO. На полученных изображениях наблюдали равномерное присутствие частиц правильной округлой формы в едином размерном диапазоне (рис. 4А–С). В Институте биохимии им. А.Н. Баха Российской академии наук методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) проведено исследование суспензии Creabello EXO, по результатам которого сделано заключение о присутствии в образцах структур типичной сферической формы размером от 50 до 200 нм (рис. 4D–F). В Научно-исследовательском институте физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова методом ПЭМ проведен анализ лиофилизата и суспензии Creabello EXO, в рамках которого в лиофилизате выявлены структуры характерной чашеобразной формы, а в суспензии – типичные сферические структуры с просветом (рис. 4G–I). Эти результаты подтверждают присутствие экзосом в Creabello EXO и их морфологическую идентичность [65].

Для изучения воздействия Creabello EXO на структуры кожного покрова в Южной Корее проведено несколько научных исследований<sup>5</sup>. По их результатам сделаны следующие выводы:

1. Экзосомы в большом количестве проникают глубоко в дерму благодаря небольшому размеру, билипидной мембране и высокой аффинности к клеткам.
2. В дермальном слое кожи более 82% экзосом взаимодействуют с фибробластами – ключевыми клетками кожи, обеспечивающими ее молодость и регенерацию.
3. Воздействие экзосом стимулирует синтез коллагена 1-го типа, эластина и фибронектина, а также способствует увеличению количества фибробластов и укреплению их цитоскелета.
4. Биологическое действие экзосом приводит к увеличению содержания белка филагрина, что, в свою очередь, способствует восстановлению барьерной функции кожи и улучшению ее общего состояния.
5. Экзосомы активируют пролиферацию клеток дермального сосочка волосяного фолликула, продлевая фазу активного роста волос (анаген) и сокращая периоды покоя (катаген и телоген), а также способствуют удвоению количества функционирующих волосяных фолликулов, стимулируя формирование здоровых волос с глубокой имплантацией.

### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОСОМ

Экзосомы обладают значительным терапевтическим потенциалом для лечения кожных болезней, заживления ран и коррекции возрастных изменений благодаря своей способности осуществлять межклеточную коммуникацию,

<sup>2</sup> Внутренние данные компании LOTOS UNITED.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Неопубликованные данные. Исследования проведены в рамках программы изучения продукта Creabello EXO в Российской Федерации.

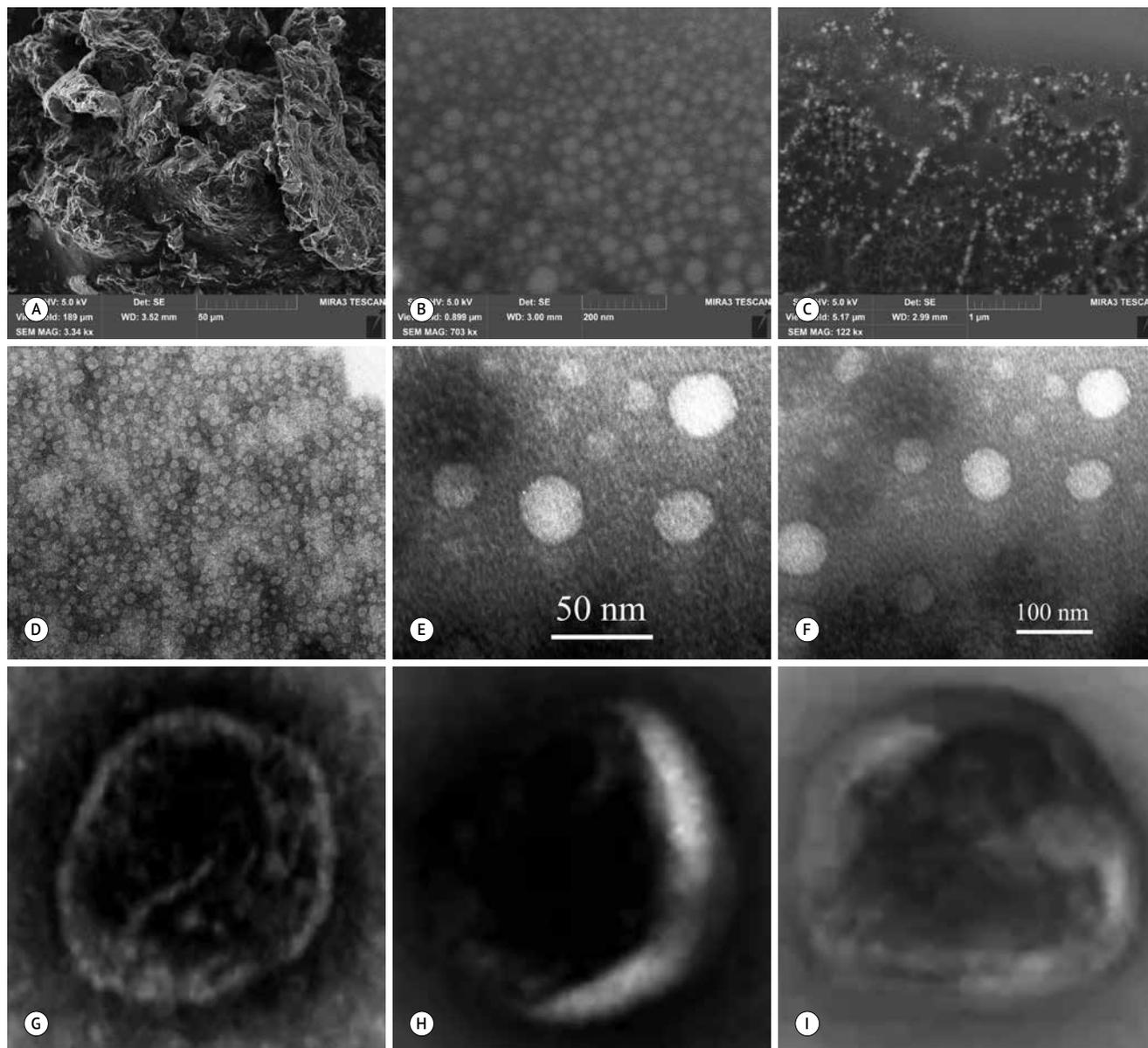
<sup>5</sup> Внутренние данные компании LOTOS UNITED.

доставлять биологически активные вещества клеткам-мишеням и регулировать иммунные реакции. Клиническая эффективность экзосомальной терапии доказана при различных состояниях кожных покровов, включая раны и ожоги [66–68], атопический дерматит [69], розацеа [70], псориаз [71], диффузную, очаговую и андрогенную алопецию [72–74], рубцовые изменения [36, 75], постакне [76], гиперпигментацию [39], хроно- и фотостарение кожи [77, 78]. Более подробно механизмы действия экзосом при различных нарушениях обсуждаются далее в рамках описания клинических случаев.

При рассмотрении методологии применения экзосомальной терапии необходимо дифференцировать подходы в дерматологии и эстетической медицине, уделяя особое внимание состоянию кожного покрова, который может быть интактным или поврежденным. При кожных заболеваниях и ранах барьерная функция кожи, как правило, нарушена, что обеспечивает возможность проникновения экзосом в более глубокие слои кожи и их воздействие на целевые структуры. При неповрежденной коже экзосомы могут применяться наружно или трансдермальным путем в комбинации с механическими или аппаратными

● **Рисунок 4.** Анализ структуры лиофилизированного порошка (А, Г) и суспензии (В–Ф, Н, I) экзосом методом электронной микроскопии

● **Figure 4.** Structural analysis of lyophilized powder (A, G) and suspension (B–F, H, I) of exosomes by electron microscopy



Условия проведения экспериментов. А – использовали комплекс аналитического оборудования на базе сканирующего электронного микроскопа Tescan Mira LMU (Tescan, Чехия). Для исследования образцы в жидком виде наносились на полированный кремний и после высыхания помещались в камеру электронного микроскопа, где их изучали в режиме композиционного (BSE) контраста. Ускоряющее напряжение и ток зонда при исследовании поверхности составляли 5кВ и порядка 0,1–1 нА соответственно. В – использовали метод просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе JEM-100C (JEOL, Япония) при рабочем напряжении 80 кВ. По стандартной методике 7 мкл суспензии исходного образца экзосом (или после размешивания на шейкере суспензии) помещали на медную ПЭМ-сетку (200 меш) диаметром 3,05 мм, имеющую множество отверстий размером 97 × 97 мкм, покрытую формваровой пленкой-подложкой, и проводили дополнительное контрастное окрашивание 2% раствором фосфорно-вольфрамовой кислоты. С – использовали электронный микроскоп JEM-1400 Flash (JEOL, Япония) и цифровую фотокамеру Rio 9 (GATAN). Для приготовления образцов применяли медные сетки для электронной микроскопии 1GC300 (PELCO), покрытые коллоидной пленкой с углеродным напылением. На сетку наносили 15 мкл образца. После инкубации в течение 1 мин лишнюю жидкость отбирали с помощью фильтровальной бумаги, затем проводили негативное контрастирование 2% раствором уранилацетата в течение 10 сек, после чего жидкость отбирали с помощью фильтровальной бумаги.

способами их доставки. При топическом нанесении на неповрежденную кожу экзосомы могут проникать в нее путем эндоцитоза и микропиноцитоза, а также через волосяные фолликулы [79, 80], достигая эпидермиса, однако эффективность такого проникновения низкая, поскольку значительная часть экзосом задерживается в роговом слое и не попадает в дерму [81]. Следовательно, при работе с интактной кожей продукты с экзосомами целесообразно сочетать с другими методами, такими как микронидлинг, лазер и др., позволяющими создавать в коже «каналы» для проникновения экзосом [82].

Существенное значение при применении экзосомальных препаратов, особенно выделенных из клеточных культур человека, имеет оценка вирусной контаминации и онкогенного риска. Проблема вирусной безопасности экзосомальных препаратов успешно устраняется посредством применения стандартизированных методов, апробированных в ходе многолетнего производства биомедицинских продуктов из человеческого биологического материала (таких как компоненты крови и ее производные). К таким методам относятся комплексный донорский скрининг с обязательной лабораторной верификацией на наличие вирусных агентов, а также применение многоступенчатой системы очистки и контроля, включающей нанофильтрацию, ФТП-обработку, ПЦР-скрининг и другие технологические процедуры. В отношении потенциального онкогенного риска экзосомальных продуктов должны приниматься во внимание следующие аспекты:

1. Экзосомы не содержат ядра и не способны к репликации, на что прямо указывает определение этих структур, сформулированное Международным обществом по изучению внеклеточных везикул [8]. Это означает, что для экзосом исключена возможность онкогенной трансформации.

2. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что первичные МСК не образуют опухоли [83–85], поэтому считается, что применение экзосом на основе МСК столь же, если не более, безопасно. Это подтверждено в исследовании T.T. Tan et al., которое показало, что экзосомы МСК-происхождения не способствуют росту опухоли [86]. В этой связи важно различать такие понятия, как репаративная пролиферация клеток (например, фибробластов) и их онкогенная трансформация.

3. Переливание крови или плазмы крови – это стандартные процедуры, массовое проведение которых началось в 1940-х гг. и спасло жизни миллионам людей. Плазма крови содержит экзосомы в концентрации от 100 млн до 10 млрд на 1 мл [87], т. е. при переливании как крови, так и плазмы крови в организм реципиента попадает значительное количество экзосом. При этом в крупном исследовании, включавшем более 48 тыс. участников, связи между переливанием крови и повышением риска развития злокачественных новообразований не выявлено [88].

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В данном разделе представлен опыт авторов по применению продукта на основе экзосом Creabello EXO. Учитывая состав и свойства Creabello EXO, области его применения, в том числе в сочетании с аппаратными методами воздействия, включают дряблую, атоничную кожу, хроностарение, пигментацию, рубцы, розацеа и сухость кожи. По опыту авторов, при воздействии на интактную кожу более эффективным является применение препарата Creabello EXO в сочетании с механическими и аппаратными методами воздействия.

### Случай 1. Алопеция

Пациентка 72 лет обратилась с жалобами на выпадение волос в лобно-теменной зоне и потерю чувствительности в этой же области. За 3 мес. до появления изменений пациентке проведена пластическая операция лобно-височного лифтинга с отслойкой сухожильного шлема в проекции лобно-височной зоны; предварительную подготовку волосистой части головы для укрепления волос перед операцией не проводили. При осмотре пациентки отмечено диффузное выпадение волос вплоть до уровня темени, возрастное поредение волос в лобно-теменной зоне (рис. 5А), потеря чувствительности кожи в этой зоне. При проведении указанной операции осложнения такого характера наблюдаются часто (с дебютом через 1–1,5 мес.) и предсказуемы, особенно без предварительного укрепления волос.

Пациентке проведен курс лечения из семи процедур, общая длительность которого составила 7 мес. Первая процедура включала внутрикожное (в/к) введение полидезоксирибонуклеотидов (ПДРН) в дозе 20 мг и нанесение суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера в области выпадения волос. Вторая процедура проведена через 28 дней: в/к введение ПДРН в дозе 10 мг, комбинированного препарата ПДРН и гиалуроновой кислоты в дозе 10 мг и нанесение суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера. Третья процедура проведена через

- Рисунок 5. Гнездовая алопеция до (А) и после (В) лечения
- Figure 5. Alopecia areata before (A) and after (B) the treatment



30 дней: в/к введение ПДРН в дозе 2 мг и нанесение суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера. Последующие процедуры (процедуры 4–7) проводили с интервалом в 30 дней; каждая из них состояла в нанесении суспензии Creabello EXO с помощью дермароллера. Техника воздействия дермароллером была следующей: после выполнения инъекций ПДРН каждый пробор стимулировали по 8 раз, при этом после 7-й и 8-й стимуляции дермароллером наносили суспензию Creabello EXO.

Результат лечения: появление депигментированных (седых) тонких пушковых волос через 3 мес. после начала лечения, укрепление и утолщение волос с повышением густоты через 5 мес. после начала лечения (рис. 5B, результат после окрашивания волос). Полученные данные указывают на эффективность применения Creabello EXO в лечении диффузной алопеции и возможность его использования в комбинации с другими инъекционными методами лечения.

Механизм действия: в процессе лифтинга может происходить натяжение тканей и ухудшение их кровоснабжения, что на фоне общего стресса от операции может приводить к переходу большого количества волосяных фолликулов в телоген и развитию телогеновой алопеции [89]. Препарат Creabello EXO стимулирует волосяные фолликулы, сокращая фазу телогена и способствуя увеличению количества функционирующих волосяных фолликулов, а также оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.

### Случай 2. Гиперпигментация

Пациентка 52 лет обратилась с жалобами на гиперпигментацию в области скулы, которая возникла после травмы с последующим заживлением (рис. 6A). При осмотре в латеральной части скуловой области отмечена зона гиперпигментации и неровности рельефа кожного покрова. Назначено комбинированное лечение продолжительностью 2 мес., которое включало четыре процедуры. В рамках первой процедуры выполнена аблятивная фракционная шлифовка CO<sub>2</sub>-лазером в области гиперпигментации

- **Рисунок 6.** Гиперпигментация в скуловой области до (A) и после (B) лечения
- **Figure 6** Hyperpigmentation in the malar area before (A) and after (B) the treatment



и топическое нанесение суспензии Creabello EXO. Вторая процедура проведена через 1 мес. и заключалась в нанесении суспензии Creabello EXO с применением техники «сухой аппаж» на область гиперпигментации. Далее проведены еще две процедуры экзосомальной терапии тем же методом с интервалом в 2 нед.

Результат лечения: достигнуто полное устранение гиперпигментации и выравнивание рельефа кожи (рис. 6B), что указывает на эффективность применения экзосом для коррекции гиперпигментации в сочетании с аппаратными методами воздействия.

Механизм действия: любая травма кожи связана с развитием воспалительной реакции, которая может сопровождаться поствоспалительной гиперпигментацией. Это связано с активацией меланоцитов, усилением продукции меланина и его неравномерным скоплением в эпидермисе, дерме или (чаще всего) в обоих указанных слоях кожи [90]. Под воздействием экзосом происходит уменьшение внутриклеточного уровня меланина, что способствует снижению интенсивности пигментации [39].

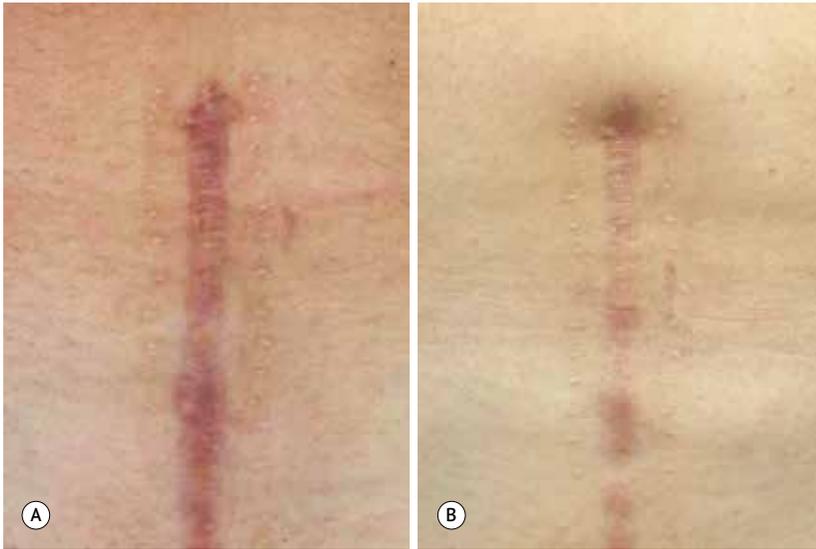
### Случай 3. Послеоперационный рубец

Пациентка 26 лет обратилась с запросом на снижение выраженности рубцовых изменений в нижней части живота. Рубец образовался после операции, которую пациентка перенесла за 7 мес. до обращения. При осмотре в надлобковой области выявлен умеренно зрелый послеоперационный рубец с углублением (ниже уровня поверхности окружающих тканей) линейной формы розового цвета с переходом в некоторых местах к красноватому с неровностями рельефа. Кожа, прилегающая к рубцу, изменена – отмечены точечные следы от швов бледного цвета (рис. 7A). Пациентке проведено лечение, которое состояло из двух процедур применения Creabello EXO в сочетании с обработкой дермароллером с интервалом в 2 нед.

Результат лечения: снижение выраженности послеоперационного рубца с выравниванием его поверхности, сглаживанием рельефа и нормализацией цвета, который почти приблизился к цвету окружающих тканей; уменьшение выраженности следов от швов, цвет которых также стал более близким к цвету окружающих тканей (рис. 7B). Достигнутый результат свидетельствует об эффективности применения экзосом для коррекции послеоперационных рубцов в сочетании с техниками микроидлинга.

Механизм действия: образование рубцов – это сложный процесс, активную роль в котором играют фибробласты и миофибробласты, синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса и стягивающие края раневого дефекта, что способствует своевременной и полноценной реэпителизации [91]. В исследованиях установлено, что при формировании рубца кондиционированная среда МСК жировой ткани способствует снижению гиперпродукции коллагеновых

- **Рисунок 7.** Послеоперационный рубец в надлобковой области до (А) и после (В) лечения
- **Figure 7.** Postoperative scar in the suprapubic area before (A) and after (B) the treatment



- **Рисунок 8.** Морщины в области лба и межбровья до (А) и после (В) коррекции
- **Figure 8.** Wrinkles in the forehead and glabellar area before (A) and after (B) the treatment



волокон [92], а также подавлению пролиферативной способности и миграционной активности фибробластов рубцовой ткани гипертрофического типа [93]. При обработке экзосомами, полученными из жировой ткани, также наблюдалось ингибирование пролиферации и миграции фибробластов гипертрофической рубцовой ткани, ускорение заживления ран и снижение чрезмерной коллагенизации [94].

#### Случай 4. Коррекция морщин

Пациентка 46 лет обратилась с жалобами на морщины и неудовлетворительное состояние кожи в области лба. При осмотре в указанной области отмечены глубокие

динамические горизонтальные морщины, статические горизонтальные морщины средней степени выраженности, небольшая залом в межбровной области и над левой бровью, изменение текстуры кожи с гиперемией в межбровной области и над бровями (рис. 8А). Пациентке проведено воздействие, включавшее одну процедуру обработки области лба и межбровья мезороллером и нанесение суспензии Creabello EXO.

Результат коррекции: оценку эффективности лечения проводили через 2 нед. после выполнения процедуры. Отмечено уменьшение выраженности динамических горизонтальных морщин до средней степени, практически полное исчезновение статических горизонтальных морщин в области лба, значительное уменьшение глубины и длины заломов в межбровной области и над левой бровью, улучшение текстуры кожи, сопровождавшееся устранением гиперемии в межбровной области и над бровями и разглаживанием рельефа кожи (рис. 8В). Данные результаты свидетельствуют об эффективности применения экзосом для коррекции морщин и других возрастных изменений кожи в сочетании с процедурой микронидлинга.

Механизм действия: микронидлинг позволяет создать в коже микроскопические каналы и обеспечить более эффективную доставку экзосом через роговой слой в более глубокие слои кожи. Экзосомы стимулируют фибробласты к выработке коллагена и эластина, что обеспечивает снижение выраженности морщин и улучшение текстуры кожи [95]. Кроме того, экзосомы подавляют воспалительную реакцию, за счет чего обеспечивается снижение интенсивности гиперемии [96].

#### Случай 5. Розацеа

Пациентка 22 лет обратилась в связи с персистирующим покраснением и ощущением покалывания кожи лица. При осмотре в центральной части лица отмечена стойкая эритема от ярко-розового до красноватого цвета с множественными телеангиэктазиями в области щек и крыльев носа и отеком кожи легкой степени (рис. 9А). Установлен диагноз: розацеа, эритематозно-телеангиоэктатический подтип. В соответствии с этим проведено лечение, которое заключалось в выполнении двух процедур обработки области лица мезороллером с нанесением суспензии Creabello EXO. Интервал между процедурами составил 1 мес. Пациентке даны рекомендации по ограничению воздействия триггерных факторов и бережному уходу за кожей.

Результат лечения: оценка результатов проведена через 2 нед. после второй процедуры. Отмечено значительное снижение выраженности эритемы. Наблюдалось существенное уменьшение диаметра и количества телеангиэктазий с разглаживанием рельефа поверхности кожи и снижением отечности до практически полного ее отсутствия (рис. 9В). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения экзосом для лечения розацеа в сочетании с процедурой микронидлинга.

Механизм действия: розацеа – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся клиническими проявлениями на коже лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов, фим и поражения глаз [97]. Патогенез заболевания многофакторный и включает сосудистые и иммунные нарушения, изменения структуры дермы, нарушение барьерной функции кожи и оксидативный стресс. Экзосомы способны воздействовать сразу на несколько факторов патогенеза, обеспечивая снижение воспалительной реакции [98], улучшение барьерной функции кожи [99], уменьшение оксидативного стресса [54, 61, 62], ремоделирование внеклеточного матрикса и устранение нарушений микроциркуляторного компонента [100].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экзосомальная терапия представляет собой перспективный метод современной медицины. Накопленный клинический опыт демонстрирует эффективность применения экзосом как в терапии дерматозов, так и для эстетической коррекции и омоложения кожи. Биологическая активность экзосом обусловлена содержанием биологически активных компонентов: белков, липидов, нуклеиновых кислот и метаболитов. Эти вещества способствуют

● Рисунок 9. Розацеа до (А) и после (В) лечения  
● Figure 9. Rosacea before (A) and after (B) the treatment



стимуляции неколлагенотенеза, подавлению воспалительных процессов и укреплению барьерной функции кожного покрова.

Несмотря на значительные перспективы, внедрение экзосомальной терапии сталкивается с определенными ограничениями. Ключевыми факторами являются необходимость международной стандартизации производства и методов анализа экзосом, а также разработка протоколов применения, основанных на результатах рандомизированных клинических исследований.

В современных условиях наиболее рациональным представляется комплексный подход, предусматривающий следование инструкциям по применению, анализ доказательной базы и клинических результатов, детальную оценку происхождения продукта с учетом технологии производства и методов контроля качества. Такой подход обеспечивает максимальную эффективность и безопасность применения экзосомальной терапии.

Поступила / Received 21.06.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2025  
Принята в печать / Accepted 19.07.2025

## Список литературы / References

- Chargaff E, West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J Biol Chem*. 1946;166(1):189–197. Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9258\(17\)34997-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9258(17)34997-9).
- Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol*. 1967;13(3):269–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x>.
- Anderson HC. Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J Cell Biol*. 1969;41(1):59–72. <https://doi.org/10.1083/jcb.41.1.59>.
- Dalton AJ. Microvesicles and vesicles of multivesicular bodies versus “virus-like” particles. *J Natl Cancer Inst*. 1975;54(5):1137–1148. <https://doi.org/10.1093/jnci/54.5.1137>.
- Pan BT, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. *Cell*. 1983;33(3):967–978. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90040-5).
- Shurtliff MJ, Temoche-Diaz MM, Schekman R. Extracellular vesicles and cancer: caveat lector. *Annu Rev Cancer Biol*. 2018;2:395–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050519>.
- Jeppesen DK, Fenix AM, Franklin JL, Higginbotham JN, Zhang Q, Zimmerman U et al. Reassessment of Exosome Composition. *Cell*. 2019;177(2):428–445.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.029>.
- Welsh JA, Goberdhan DCI, O’Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(2):e12404. <https://doi.org/10.1002/jev2.12404>.
- Sheta M, Taha EA, Lu Y, Eguchi T. Extracellular Vesicles: New Classification and Tumor Immunosuppression. *Biology*. 2023;12(1):110. <https://doi.org/10.3390/biology12010110>.
- Ahn SH, Ryu SW, Choi H, You S, Park J, Choi C. Manufacturing Therapeutic Exosomes: from Bench to Industry. *Mol Cells*. 2022;45(5):284–290. <https://doi.org/10.14348/molcells.2022.2033>.
- Doyle LM, Wang MZ. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis. *Cells*. 2019;8(7):727. <https://doi.org/10.3390/cells8070727>.
- Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, Cantaluppi V, Biancone L. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney Int*. 2010;78(9):838–848. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.278>.
- Gill S, Catchpole R, Forterre P. Extracellular membrane vesicles in the three domains of life and beyond. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43(3):273–303. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy042>.
- Li LM, Liu H, Liu XH, Hu HB, Liu SM. Clinical significance of exosomal miRNAs and proteins in three human cancers with high mortality in China. *Oncol Lett*. 2019;17(1):11–22. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9631>.
- Yoon SB, Chang JH. Extracellular vesicles in bile: a game changer in the diagnosis of indeterminate biliary stenoses? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017;6(6):408–410. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2017.10.01>.

16. Lee YJ, Shin, KJ, Chae YC. Regulation of cargo selection in exosome biogenesis and its biomedical applications in cancer. *Exp Mol Med*. 2024;56(4):877–889. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01209-y>.
17. Di Mattia T, Tomasetto C, Alpy F, Faraway, so close! Functions of Endoplasmic reticulum-Endosome contacts. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(1):158490. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.06.016>.
18. Kwon SH, Oh S, Nacke M, Mostov KE, Lipschutz JH. Adaptor Protein CD2AP and L-type Lectin LMAN2 Regulate Exosome Cargo Protein Trafficking through the Golgi Complex. *J Biol Chem*. 2016;291(49):25462–25475. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.729202>.
19. Zhao YG, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(11):733–750. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00392-4>.
20. van Niel G, Carter DRF, Clayton A, Lambert DW, Raposo G, Vader P. Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(5):369–382. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00460-3>.
21. Krylova SV, Feng D. The Machinery of Exosomes: Biogenesis, Release, and Uptake. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1337. <https://doi.org/10.3390/ijms24021337>.
22. Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci*. 2019;9:19. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0282-2>.
23. Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, Llorente A. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. *J Lipid Res*. 2019;60(1):9–18. <https://doi.org/10.1194/jlr.R084343>.
24. Huang X, Yuan T, Tschannen M, Sun Z, Jacob H, Du M et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing. *BMC Genomics*. 2013;14:319. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-319>.
25. Janouskova O, Herma R, Semeradtova A, Poustka D, Liegertova M, Hana Auer M, Maly J. Conventional and Nonconventional Sources of Exosomes – Isolation Methods and Influence on Their Downstream Biomedical Application. *Front Mol Biosci*. 2022;9:846650. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.846650>.
26. Elahi FM, Farwell DG, Nolta JA, Anderson JD. Preclinical translation of exosomes derived from mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells*. 2020;38(1):15–21. <https://doi.org/10.1002/stem.3061>.
27. O'Brien K, Breynne K, Ughetto S, Laurent LC, Breakefield XO. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(10):585–606. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0251-y>.
28. Cunnane EM, Weinbaum JS, O'Brien FJ, Vorp DA. Future Perspectives on the Role of Stem Cells and Extracellular Vesicles in Vascular Tissue Regeneration. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:86. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00086>.
29. Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M, Srivastava AK, Janowski M, Lukomska B. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:109. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00109>.
30. Han C, Sun X, Liu L, Jiang H, Shen Y, Xu X et al. Exosomes and Their Therapeutic Potentials of Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016:7653489. <https://doi.org/10.1155/2016/7653489>.
31. Zhao X, Zhang W, Fan J, Chen X, Wang X. Application of mesenchymal stem cell exosomes in the treatment of skin wounds. *Smart Mater Med*. 2023;4:578–589. <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2023.04.006>.
32. Chang CL, Sung PH, Chen KH, Shao PL, Yang CC, Cheng BC et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate overwhelming systemic inflammatory reaction and organ damage and improve outcome in rat sepsis syndrome. *Am J Transl Res*. 2018;10(4):1053–1070. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5934566/>.
33. Peng L, Jia Z, Yin X, Zhang X, Liu Y, Chen P et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, cartilage, and adipose tissue. *Stem Cells Dev*. 2008;17(4):761–773. <https://doi.org/10.1089/scd.2007.0217>.
34. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. Mesenchymal stem cells. *Cell Transplant*. 2011;20(1):5–14. <https://doi.org/10.3727/096368910X>.
35. Wang Y, Li Q, Zhou S, Tan P. Contents of exosomes derived from adipose tissue and their regulation on inflammation, tumors, and diabetes. *Front Endocrinol*. 2024;15:1374715. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1374715>.
36. Li C, Wei S, Xu Q, Sun Y, Ning X, Wang Z. Application of ADSCs and their Exosomes in Scar Prevention. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(3):952–967. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10252-5>.
37. Qin X, He J, Wang X, Wang J, Yang R, Chen X. The functions and clinical application potential of exosomes derived from mesenchymal stem cells on wound repair: a review of recent research advances. *Front Immunol*. 2023;14:1256687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1256687>.
38. Zhou Y, Zhang XL, Lu ST, Zhang NY, Zhang HJ, Zhang J, Zhang J. Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes encapsulated in pluronic F127 hydrogel promote wound healing and regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):407. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02980-3>.
39. Cho BS, Lee J, Won Y, Duncan DI, Jin RC, Lee J et al. Skin Brightening Efficacy of Exosomes Derived from Human Adipose Tissue-Derived Stem/Stromal Cells: A Prospective, Split-Face, Randomized Placebo-Controlled Study. *Cosmetics*. 2020;7(4):90. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7040090>.
40. Kim J, Li S, Zhang S, Wang J. Plant-derived exosome-like nanoparticles and their therapeutic activities. *Asian J Pharm Sci*. 2022;17(1):53–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2021.05.006>.
41. Cong M, Tan S, Li S, Gao L, Huang L, Zhang HG, Qiao H. Technology insight: Plant-derived vesicles – How far from the clinical biotherapeutics and therapeutic drug carriers? *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;182:114108. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114108>.
42. Mu N, Li J, Zeng L, You J, Li R, Qin A et al. Plant-Derived Exosome-Like Nanovesicles: Current Progress and Prospects. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:4987–5009. <https://doi.org/10.2147/IJN.S420748>.
43. Dad HA, Gu TW, Zhu AQ, Huang LQ, Peng LH. Plant Exosome-like Nanovesicles: Emerging Therapeutics and Drug Delivery Nanoplatfroms. *Mol Ther*. 2020;29(1):13–31. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.11.030>.
44. Wang B, Zhuang X, Deng ZB, Jiang H, Mu J, Wang Q et al. Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit. *Mol Ther*. 2014;22(3):522–534. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.190>.
45. Rutter BD, Innes RW. Extracellular Vesicles Isolated from the Leaf Apoplast Carry Stress-Response Proteins. *Plant Physiol*. 2017;173(1):728–741. <https://doi.org/10.1104/pp.16.01253>.
46. Zhang M, Viennois E, Prasad M, Zhang Y, Wang L, Zhang Z et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials*. 2016;101:321–340. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.018>.
47. Al-Suhaimi EA, Al-Riziza NA, Al-Essa RA. Physiological and therapeutical roles of ginger and turmeric on endocrine functions. *Am J Chin Med*. 2011;39(2):215–231. <https://doi.org/10.1142/S0192415X11008762>.
48. Choi J, Lee DH, Jang H, Park SY, Seol JW. Naringenin exerts anticancer effects by inducing tumor cell death and inhibiting angiogenesis in malignant melanoma. *Int J Med Sci*. 2020;17(18):3049–3057. <https://doi.org/10.7150/ijms.44804>.
49. Zeng L, Wang H, Shi W, Chen L, Chen T, Chen G et al. Aloe derived nanovesicle as a functional carrier for indocyanine green encapsulation and phototherapy. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):439. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01195-7>.
50. Liang H, Zhang S, Fu Z, Wang Y, Wang N, Liu Y et al. Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma. *J Nutr Biochem*. 2015;26(5):505–512. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.12.002>.
51. Won YJ, Lee E, Min SY, Cho BS. Biological function of exosome-like particles isolated from Rose (Rosa Damascena) stem cell culture supernatant. *bioRxiv*. 2023;2023.10.17562840. <https://doi.org/10.1101/2023.10.17562840>.
52. Lueangarun S, Cho BS, Tempark T. Rose stem cell-derived exosomes for hair regeneration enhancement via noninvasive electroporation in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(11):3791–3794. <https://doi.org/10.1111/jocd.16463>.
53. Park HS, Shin S. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of a Centella asiatica (CICA)-Derived Extracellular Vesicle Formulation for Anti-Aging Skincare. *Cosmetics*. 2025;12(4):135. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12040135>.
54. Kim MK, Choi YC, Cho SH, Choi JS, Cho YW. The Antioxidant Effect of Small Extracellular Vesicles Derived from Aloe vera Peels for Wound Healing. *Tissue Eng Regen Med*. 2021;18(4):561–571. <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00367-8>.
55. Nemati M, Singh B, Mir RA, Nemati M, Babaei A, Ahmadi M et al. Plant-derived extracellular vesicles: a novel nanomedicine approach with advantages and challenges. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00889-1>.
56. Cho JH, Hong YD, Kim D, Park SJ, Kim JS, Kim HM et al. Confirmation of plant-derived exosomes as bioactive substances for skin application through comparative analysis of keratinocyte transcriptome. *Appl Biol Chem*. 2022;65:8. <https://doi.org/10.1186/s13765-022-00676-z>.
57. Wang CK, Tsai TH, Lee CH. Regulation of exosomes as biologic medicines: Regulatory challenges faced in exosome development and manufacturing processes. *Clin Transl Sci*. 2024;17(8):e13904. <https://doi.org/10.1111/cts.13904>.
58. Chen Y, Qi W, Wang Z, Niu F. Exosome Source Matters: A Comprehensive Review from the Perspective of Diverse Cellular Origins. *Pharmaceutics*. 2025;17(2):147. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020147>.
59. Tiwari S, Kumar V, Randhawa S, Verma SK. Preparation and characterization of extracellular vesicles. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(2):e13367. <https://doi.org/10.1111/aji.13367>.
60. Ha DH, Kim HK, Lee J, Kwon HH, Park GH, Yang SH et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells*. 2020;9(5):1157. <https://doi.org/10.3390/cells9051157>.

61. Ramírez O, Pomareda F, Olivares B, Huang YL, Zavala G, Carrasco-Rojas J et al. Aloe vera peel-derived nanovesicles display anti-inflammatory properties and prevent myofibroblast differentiation. *Phytomedicine*. 2024;122:155108. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155108>.
62. Kim DM, Kim WJ, Lee HK, Kwon YS, Choi YM. Skin Improvement of the Composition Containing Nano-exosome Derived from Aloe vera Bark Callus as New Type of Transdermal Delivery System. *Asian J Beauty Cosmetol*. 2023;21(1):117–130. <https://doi.org/10.20402/ajbc.2023.0004>.
63. Fontbonne A, Teme B, Abric E, Lecerf G, Callejon S, Moga A et al. Positive and ecobiological contribution in skin photoprotection of ectoine and mannitol combined in vivo with UV filters. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):308–315. <https://doi.org/10.1111/jocd.15893>.
64. Chmielewski R, Lesiak A. Mitigating Glycation and Oxidative Stress in Aesthetic Medicine: Hyaluronic Acid and Trehalose Synergy for Anti-AGEs Action in Skin Aging Treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2701–2712. <https://doi.org/10.2147/CCID.S476362>.
65. Yellon DM, Davidson SM. Exosomes: nanoparticles involved in cardioprotection? *Circ Res*. 2014;114(2):325–332. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300636>.
66. Zhou Y, Zhao B, Zhang XL, Lu YJ, Lu ST, Cheng J et al. Combined topical and systemic administration with human adipose-derived mesenchymal stem cells (hADSC) and hADSC-derived exosomes markedly promoted cutaneous wound healing and regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):257. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02287-9>.
67. Olumesi KR, Goldberg DJ. A review of exosomes and their application in cutaneous medical aesthetics. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(10):2628–2634. <https://doi.org/10.1111/jocd.15930>.
68. Manzoor T, Farooq N, Sharma A, Shiekh PA, Hassan A, Dar LA et al. Exosomes in nanomedicine: a promising cell-free therapeutic intervention in burn wounds. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):355. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03970-3>.
69. Kim JH, Kim JE, Kang SJ, Yoon JK. Exosomes and Exosome-Mimetics for Atopic Dermatitis Therapy. *Tissue Eng Regen Med*. 2025;22(4):381–396. <https://doi.org/10.1007/s12007-024-00695-5>.
70. Zhou J, Yin M, Liu X, Mai Y, Wu S, He J et al. Clinical observation on the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes for rosacea. *Pifu-xingbing zhenliao xue zazhi*. 2023;30(6):489–494. (In Chinese) <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8468.2023.06.002>.
71. Chen Y, Liu H, He Y, Yang B, Lu W, Dai Z. Roles for Exosomes in the Pathogenesis, Drug Delivery and Therapy of Psoriasis. *Pharmaceutics*. 2025;17(1):51. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010051>.
72. Bento EB, Matos C, Ribeiro Junior HL. Successful Treatment of Hair Loss and Restoration of Natural Hair Color in Patient with Alopecia Areata Due to Psychological Disorder Using Exosomes: Case Report with 6-Month Follow-Up. *Cosmetics*. 2025;12(3):97. <https://doi.org/10.3390/cosmetics12030097>.
73. Schaffer S, Tehrani L, Koehler B, Chandramohan P, Hilburn B, Aoki KC, Jacobs RJ. A Scoping Review of Exosome Delivery Applications in Hair Loss. *Cureus*. 2025;17(3):e81152. <https://doi.org/10.7759/cureus.81152>.
74. Ersan M, Ozer E, Akin O, Tasli PN, Sahin F. Effectiveness of Exosome Treatment in Androgenetic Alopecia: Outcomes of a Prospective Study. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(21):4262–4271. <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04332-3>.
75. Zhong Y, Zhang Y, Yu A, Zhang Z, Deng Z, Xiong K et al. Therapeutic role of exosomes and conditioned medium in keloid and hypertrophic scar and possible mechanisms. *Front Physiol*. 2023;14:1247734. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1247734>.
76. Pastrana-Lopez S. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Treatment for Acne Scars: An Alternative Therapy. *J Stem Cell Res*. 2024;5(2):1–15. [https://doi.org/10.52795/ISCR.2024.5\(2\)-S2\(2\)](https://doi.org/10.52795/ISCR.2024.5(2)-S2(2)).
77. Hajialiashgari Najafabadi A, Soheilifar MH, Masoudi-Khoram N. Exosomes in skin photoaging: biological functions and therapeutic opportunity. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):32. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01451-3>.
78. Thakur A, Shah D, Rai D, Parra DC, Pathikonda S, Kurilova S, Cili A. Therapeutic Values of Exosomes in Cosmetics, Skin Care, Tissue Regeneration, and Dermatological Diseases. *Cosmetics*. 2023;10(2):65. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10020065>.
79. Tian T, Zhu YL, Zhou YY, Liang GF, Wang YY, Hu FH, Xiao ZD. Exosome uptake through clathrin-mediated endocytosis and macropinocytosis and mediating miR-21 delivery. *J Biol Chem*. 2014;289(32):22258–22267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.588046>.
80. Wang Y, Wei Y, Liao H, Fu H, Yang X, Xiang Q, Zhang S. Plant Exosome-like Nanoparticles as Biological Shuttles for Transdermal Drug Delivery. *Bioengineering*. 2023;10(1):104. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10010104>.
81. Zhang B, Lai RC, Sim WK, Choo ABH, Lane EB, Lim SK. Topical Application of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Alleviates the Imiquimod Induced Psoriasis-Like Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):720. <https://doi.org/10.3390/ijms22020720>.
82. Bai G, Truong TM, Pathak GN, Benoit L, Rao B. Clinical applications of exosomes in cosmetic dermatology. *Skin Health Dis*. 2024;4(6):e348. <https://doi.org/10.1002/ski2.348>.
83. von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells*. 2012;30(7):1575–1578. <https://doi.org/10.1002/stem.1118>.
84. Maclsaac ZM, Shang H, Agrawal H, Yang N, Parker A, Katz AJ. Long-term in-vivo tumorigenic assessment of human culture-expanded adipose stromal/stem cells. *Exp Cell Res*. 2012;318(4):416–423. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.12.002>.
85. Wang Y, Zhang Z, Chi Y, Zhang Q, Xu F, Yang Z et al. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis*. 2013;4(12):e950. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.480>.
86. Tan TT, Lai RC, Padmanabhan J, Sim WK, Choo ABH, Lim SK. Assessment of Tumorigenic Potential in Mesenchymal-Stem/Stromal-Cell-Derived Small Extracellular Vesicles (MSC-sEV). *Pharmaceutics*. 2021;14(4):345. <https://doi.org/10.3390/ph14040345>.
87. Han Z, Peng C, Yi J, Zhang D, Xiang X, Peng X et al. Highly efficient exosome purification from human plasma by tangential flow filtration based microfluidic chip. *Sens Actuators B-Chem*. 2021;333:129563. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.129563>.
88. El-Qushayri AE, Ghozy S, Morsy S, Ali F, Islam SMS. Blood Transfusion and the Risk of Cancer in the US Population: Is There an Association? *Clin Epidemiol*. 2020;12:1121–1127. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S21275>.
89. Arsanious S, Branman RL, Brock WD. A Severe Case of Diffuse Telogen Effluvium Status Post Endoscopic Repair of Functional Brow Ptosis. *Am J Cosmetic Surg*. 2017;34(4):175–178. <https://doi.org/10.1177/0748806817720580>.
90. Lawrence E, Syed HA, Al Aboud KM. Postinflammatory Hyperpigmentation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559150/>.
91. Никонорова ВГ, Криштоп ВВ, Румянцева ТА. Факторы роста в восстановлении и формировании кожных рубцов. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022;12(1):102–112. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yxaozg>.
92. Nikonorova VG, Krishtop VV, Rumyantseva TA. Growth factors in the restoration and formation of skin scars. *Crima Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022;12(1):102–112. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yxaozg>.
93. Zhang Q, Liu LN, Yong Q, Deng JC, Cao WG. Intralesional injection of adipose-derived stem cells reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):145. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0133-y>.
94. Cai Y, Li J, Jia C, He Y, Deng C. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):312. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01831-3>.
95. Li Y, Zhang J, Shi J, Liu K, Wang X, Jia Y et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):221. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02290-0>.
96. Norouzi F, Aghajani S, Vosoughi N, Sharif S, Ghahremanzadeh K, Mokhtari Z, Verdi J. Exosomes derived stem cells as a modern therapeutic approach for skin rejuvenation and hair regrowth. *Regen Ther*. 2024;26:1124–1137. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.10.001>.
97. Domaszewska-Szostek A, Krzyżanowska M, Polak A, Puzianowska-Kuźnicka M. Effectiveness of Extracellular Vesicle Application in Skin Aging Treatment and Regeneration: Do We Have Enough Evidence from Clinical Trials? *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2354. <https://doi.org/10.3390/ijms26052354>.
98. Tan J. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea by effacement of subtypes: reply from the author. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):598–599. <https://doi.org/10.1111/bjd.15669>.
99. Feng H, Gong S, Liu J, Aghayants S, Liu Y, Wu M et al. Adipose-derived stem cell exosomes: mechanisms and therapeutic potentials in wound healing. *Biomark Res*. 2025;13(1):88. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00801-2>.
100. Ye C, Zhang Y, Su Z, Wu S, Li Y, Yi J et al. hMSC exosomes as a novel treatment for female sensitive skin: An in vivo study. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1053679. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1053679>.
101. Papadopoulos KS, Piperi C, Korkolopoulou P. Clinical Applications of Adipose-Derived Stem Cell (ADSC) Exosomes in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5916. <https://doi.org/10.3390/ijms25115916>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Разумовская, С.В. Мураков, О.М. Капулер, Н.Г. Калашникова, А.М. Главнова

Написание текста – С.В. Мураков, А.М. Главнова

Сбор и обработка материала – Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, Н.Г. Калашникова, Е.Н. Князькова, А.В. Тимофеев

Обзор литературы – С.В. Мураков, А.М. Главнова

Анализ материала – Е.А. Разумовская, С.В. Мураков, О.М. Капулер, Н.Г. Калашникова, А.М. Главнова, Е.Н. Князькова, А.В. Тимофеев

Редактирование – С.В. Мураков

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Мураков

### Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Razumovskaya, Stanislav V. Murakov, Olga M. Kapuler, Natalia G. Kalashnikova, Anastasia M. Glavnova

Text development – Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Collection and processing of material – Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Natalia G. Kalashnikova, Elena N. Knyzkova, Aleksey V. Timofeev

Literature review – Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova

Material analysis – Elena A. Razumovskaya, Stanislav V. Murakov, Olga M. Kapuler, Natalia G. Kalashnikova, Anastasia M. Glavnova, Elena N. Knyzkova, Aleksey V. Timofeev

Editing – Stanislav V. Murakov

Approval of the final version of the article – Stanislav V. Murakov

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

### Информация об авторах:

**Разумовская Елена Александровна**, врач-косметолог, пластический хирург, главный врач, Клиника «Ренессанс-Косметология»; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н; <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>; [razumovskaya@mail.ru](mailto:razumovskaya@mail.ru)

**Мураков Станислав Вячеславович**, д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; медицинский директор, заведующий косметологическим центром, врач-косметолог, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>; [Stanislav@doctor.com](mailto:Stanislav@doctor.com)

**Капулер Ольга Марселевна**, д.м.н., профессор, врач высшей категории, главный внештатный специалист Управления здравоохранения г. Уфы по косметологии, внештатный врач-эксперт по косметологии Росздравнадзора по Республике Башкортостан, заслуженный врач РФ; врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, Центр косметологии, пластической и реконструктивной хирургии; 450037, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Комсомольская, д. 37; <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>; [olga\\_kapuler@icloud.com](mailto:olga_kapuler@icloud.com)

**Калашникова Наталья Геннадиевна**, врач-хирург, косметолог, директор по научной работе сети клиник «Линлайн»; 119333, Москва, Россия, Москва, Университетский проспект, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-5250-9288>; [kalashnikovaline@mail.ru](mailto:kalashnikovaline@mail.ru)

**Главнова Анастасия Михайловна**, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, медицинский советник, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>; [stepanicheva.anastasia@yandex.ru](mailto:stepanicheva.anastasia@yandex.ru)

**Князькова Елена Николаевна**, врач-косметолог, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0009-0006-7124-2420>; [lenaknyzkova@yandex.ru](mailto:lenaknyzkova@yandex.ru)

**Тимофеев Алексей Владимирович**, врач-косметолог, пластический хирург, ООО «Лотос 288»; 119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 111, корп. 1, помещ. 3П; <https://orcid.org/0009-0009-1098-3171>; [dr.alexitimofeev@mail.ru](mailto:dr.alexitimofeev@mail.ru)

### Information about the authors:

**Elena A. Razumovskaya**, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Medical Director, Renaissance Cosmetology Clinic; 106n, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>; [razumovskaya@mail.ru](mailto:razumovskaya@mail.ru)

**Stanislav V. Murakov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia; Medical Director, Head of the Cosmetology Center, Cosmetologist, Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>; [Stanislav@doctor.com](mailto:Stanislav@doctor.com)

**Olga M. Kapuler**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Board Certified Doctor, Chief Consultant for Esthetic Medicine in the Ufa Health Department, External Medical Officer for Esthetic Medicine in the Bashkortostan Department of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, Distinguished Physician of the Russian Federation; Dermatovenereologist, Cosmetologist, Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37, Komsomolskaya St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>; [olga\\_kapuler@icloud.com](mailto:olga_kapuler@icloud.com)

**Natalia G. Kalashnikova**, Surgeon, Cosmetologist, Director of Scientific Research, Linline Clinic Chain; 4, Universitetsky Ave., Moscow, 119333, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5250-9288>; [kalashnikovaline@mail.ru](mailto:kalashnikovaline@mail.ru)

**Anastasia M. Glavnova**, Dermatologist, Venereologist, Cosmetologist, Medical Advisor, Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>; [stepanicheva.anastasia@yandex.ru](mailto:stepanicheva.anastasia@yandex.ru)

**Elena N. Knyzkova**, Cosmetologist, Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-7124-2420>; [lenaknyzkova@yandex.ru](mailto:lenaknyzkova@yandex.ru)

**Aleksey V. Timofeev**, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Lotos 288 LLC; 111, Bldg. 1, Room 3p, Leninsky Ave., Moscow, 119421, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1098-3171>; [dr.alexitimofeev@mail.ru](mailto:dr.alexitimofeev@mail.ru)