

Т.Г. Маєвська¹, Н.В. Корнієнко², В.І. Дутік³¹ Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк² Асоціація плазмотерапії та регенеративних методик, Дніпро³ Ківерцівський фаховий медичний коледж

Молекулярні механізми екзосом та потенціал їхнього клінічного застосування (огляд літератури)

У статті розглядаються теоретико-методологічні засади механізмів впливу екзосом, що належать до класу позаклітинних везикул, вивільнюються у позаклітинний простір шляхом екзоцитозу та відіграють ключову роль у міжклітинній сигнальній взаємодії. Завдяки своїй здатності транспортувати біоактивні молекули, такі як мРНК, мікроРНК, білки, ліпіди та метаболіти, екзосоми забезпечують регуляцію клітинного мікрооточення, імунної відповіді, ангиогенезу, перекисного окиснення, проліферації та репаративних процесів. Їхній вплив на дермальні фібробласти, кератоцити, меланоцити створює нові можливості для регенерації тканин, активації синтезу позаклітинного матриксу, корекції фотоіндукованого та хроноіндукованого старіння шкіри. Внаслідок цього екзосоми викликають величезний інтерес у всіх галузях медицини.

Мета роботи — дослідити та узагальнити сучасні відомості про терапевтично-регенеративний потенціал екзосом за даними відкритих джерел інформації та вдосконалити подальші дослідження в цьому напрямі.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних українських та європейських видавництв, у яких висвітлюються відомості про застосування екзосом у різних галузях медицини та в естетичній косметології. Матеріали вивчали у три етапи. На першому здійснювали пошук літературних джерел за ключовим словом «екзосоми», на другому — відповідно до резюме статей виключали публікації, які не відповідали критеріям проведеного дослідження, на третьому — вивчали повні тексти статей, які були відібрані та відповідали критеріям включення до списку літератури і досліджень.

Результати та обговорення. Розглянуто та проаналізовано сучасні біотехнологічні можливості використання екзосом для лікування пошкоджених тканин та омолодження шкіри. Покроково вивчено їхній вплив на кератоцити, проліферацію та міграцію фібробластів, меланогенез, колагеностимуляцію, хронічне запалення, оксидантний стрес та інші структури та функції. Особливу увагу привертає їхня здатність транспортувати біологічно активні молекули в клітини-мішені, стимулюючи природні процеси регенерації та інгібування процесів фотостаріння шкіри. Проводячи теоретичний аналіз цієї проблеми, нашу увагу привернули екзосоми, отримані із мультипотентних клітин, індукованих дермальними фібробластами людини та препарати Nanheal, представлені компанією PlatinumMed, які дають можливість уникнути етичних проблем у подальших дослідженнях та імунного відторгнення, оскільки екзосоми отримано із власних тканин, що робить їх безпечними. Ці препарати стали революційним проривом у сучасній косметології та регенеративній медицині. Завдяки використанню передових біотехнологічних методів, що гарантують збереження стабільності екзосом та зниження ризику контамінації сторонніми білками або іншими біомолекулами, препарат має високу ступінь чистоти, а полікомпонентність ліофілізанта додатково підвищує його мультифункціональний вплив та біоактивність.

Висновки. Екзосоми є універсальними носіями біоактивних молекул, а клітини, які їх виділяють, відіграють ключову роль у регуляції різних фізіологічних і патологічних процесів. Розуміння специфіки екзосом кожного типу клітин відкриває широкі перспективи для їхнього використання в терапії, естетичній медицині, діагностиці та біоінженерії. Для узагальнення позитивних і негативних аспектів, а також забезпечення доступності та безпеки у застосуванні препаратів на основі екзосом Nanheal, представлених компанією PlatinumMed, теоретичний аналіз потребує доведення у практичній площині, тому наступним кроком стане проведення наукового дослідження саме з цими препаратами.

Ключові слова

Екзосоми, позаклітинні везикули, фібробласти, фотостаріння шкіри, омолодження шкіри, мезенхімальні стовбурові клітини.

Аналізуючи та систематизуючи актуальні наукові дані з відкритих джерел, присвячені біогенезу, терапевтичному та регенеративному потенціалу екзосом, їхньому механізму дії, біологічним властивостям та можливим застосуванням у медицині та косметології, ми розглядаємо їхню роль у модуляції клітинного мікрооточення, біогенезі та впливу активації сигнальних шляхів відновлення тканин, імуномодуючих ефектах у всіх галузях медицини.

Екзосоми — інноваційні біологічні структури, які знаходять застосування у регенеративній медицині, косметології та терапії хронічних захворювань. Щорічно збільшується кількість наукових публікацій, присвячених дослідженню екзосом. У 2015 р. було опубліковано 1600 робіт щодо позаклітинних везикул, а вже до 2020 р. цифра виросла вдвічі та становила 3400 наукових праць на цю тему [21]. Тому інтерес науковців медичної спільноти та фармацевтичних компаній до проведення клінічних випробувань із використанням екзосом постійно зростає.

Уперше позаклітинні міхурці виявив Р. Wolf у 1967 р., назвавши їх «тромбоцитарним пилом» [26]. Поняття «позаклітинна везикула» було введено у 1971 р., а «екзосоми» — у 1983 р. Перше дослідження, результати якого довели безпосередню роль екзосом у міжклітинній комунікації, було опубліковано 1996 р., але лише у 2006–2007 рр. стало зрозуміло, що екзосоми містять різні типи РНК, зокрема й мікроРНК, транспорт яких здатний змінювати експресію генів у клітинах-мішенях. У 2013 р. за відкриття механізмів везикулярного транспорту вченим зі США Джеймсу Ротману і Ренді Шекману та німцю Томасу Зюдхофу присудили Нобелівську премію. Це відкриття дає змогу зрозуміти, яким чином формуються екзосоми в клітинах та як вони продукуються. На сьогодні екзосоми є гетерогенною популяцією нанорозмірних везикул (30–150 нм), обмежених ліпідним бішаром, які не містять ядра та власне забезпечують паракринні ефекти стовбурових клітин [16, 25]. Екзосоми утворюються практично всіма типами клітин, що робить їх унікальними месенджерами та універсальними учасниками міжклітинної комунікації. Ці позаклітинні міхурці залежно від розміру ділять на екзосоми (30–150 нм), ектосоми (мікроекзосом, мікрочастинки, 100–1000 нм) та апоптичне тіло (400–4000 нм). Особливу увагу приділяють вивченню функцій екзосом і мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), джерелом яких є кістковий мозок, жирові тканини, пуповинна кров. Похідні екзосоми МСК містять ростові (VEGF, TGF- β) і протизапальні фактори, а також мікроРНК. Гемопоетичні стов-

бурові, імунні (дендритові клітини, макрофаги, Т-лімфоцити, В-лімфоцити), епітеліальні (кератоцити, клітини кишкового епітелію), нервові (нейрони, астроглії), ендотеліальні, плацентарні клітини, фібробласти та низка інших клітин також є джерелом екзосом [8].

Зазвичай структура екзосом залежить безпосередньо від типу клітин, які їх продукують, та від загального стану організму. До складу міхурців входить широкий спектр біологічно активних молекул: рецептори, ферменти, фактори транскрипції, білки цитоскелета, фактори росту, цитокіни, сигнальні білки, нуклеїнові кислоти (мРНК, тРНК, мікроРНК, фрагменти ДНК), ліпіди [1, 19]. Але слід зауважити, оскільки в структурі везикули відсутнє ядро, вона не здатна розмножуватись в організмі людини та не несе загрози щодо пухлинних дисплазій та імунної відповіді.

Утворення екзосом пов'язане з ендосомною мережею. Біогенез екзосом включає подвійну інвагінацію плазматичної мембрани, внаслідок чого утворюються внутрішньоклітинні мультивезикулярні тіла, що містять внутрішньопросвітні везикули [18]. Внутрішньоклітинні мультивезикулярні тіла для деградації взаємодіють з лізосомами чи аутофагосомами або зливаються з плазматичною мембраною та вивільняють екзосому. Залежно від клітини походження екзосоми можуть містити різні клітинні компоненти [4, 19].

Мета роботи — дослідити та узагальнити сучасні відомості про терапевтично-регенеративний потенціал екзосом за даними відкритих джерел інформації та вдосконалити подальші дослідження в цьому напрямі.

Матеріали та методи

У роботі використано публікації українських та європейських видань, де висвітлюються відомості про застосування екзосом у різних напрямках медицини та у естетичній косметології. Для збору та аналізу наукових публікацій послуговували систематичні підходи та формування наукових запитів з використанням ключових слів: екзосоми, позаклітинні везикули, фібробласти, фотостаріння шкіри, омолодження шкіри, мезенхімальні стовбурові клітини. Матеріали досліджувались у три етапи. На першому етапі проводився пошук літературних джерел за ключовими словами: екзосоми. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям проведеного дослідження. На третьому етапі вивчались повні тексти статей, які були відібрані та відповідали критеріям включення до списку літератури та досліджень. За результатами аналізу наукових джерел детально описано синтез впливу на кератоцити, проліферацію та міграцію

фібробластів, меланогенез, колагеностимуляцію, хронічне запалення, окисний стрес та низку інших структур та функцій.

Результати обговорення

Екзосоми є складною структурою, в якій наявний широкий спектр біомолекул. Їхній склад залежить від типу клітини, яка їх утворила, та фізіологічного стану організму. Ліпіди формують мембрану екзосом, що складається з подвійного шару. Вона має особливості, які забезпечують стабільність екзосом у позаклітинному середовищі [17].

Білки екзосом мають функціональне та структурне значення. Транспортні білки (наприклад, альбумін) допомагають переносити активні молекули, адгезивні — забезпечують взаємодію екзосом із клітинами-мішенями [13]. Білки теплового шоку (HSP) виконують захисну функцію та беруть участь у складанні білків. Тетраспаніни (CD9, CD63, CD81) є важливим маркером екзосом, які беруть участь у біогенезі та передачі сигналів. Ензими впливають на ремоделювання тканин [3]. Також до складу екзосом входять нуклеїнові кислоти, що переносять генетичну інформацію, яка може впливати на функції клітин-мішеней (мРНК служить для синтезу білків у клітинах-реципієнтах, мікроРНК — miRNA) та регулюють експресію генів у клітинах, куди потрапляють екзосоми. Циркулярна РНК (circRNA) є стабільною молекулою РНК, що модулює гени і білки, дво- та одноланцюгові фрагменти ДНК, які можуть бути сигналами в клітинах-мішенях [10, 17].

Екзосоми містять низку метаболічно активних молекул: амінокислоти використовуються для синтезу білків, глюкоза може впливати на енергетичний метаболізм клітин, нуклеотиди є основними компонентами для синтезу РНК і ДНК [15, 17]. Також до їхнього складу входять вуглеводи як частина глікопротеїнів або гліколіпідів мембрани, що своєю чергою забезпечують впізнаваність екзосом та їхню взаємодію з клітинами, регулюють сигнальні шляхи [9]. Також до складу входять інші молекули, такі як сигнальні молекули цитокіни, які регулюють запальні процеси, ростові фактори: EGF, VEGF, FGF, що стимулюють проліферацію клітин і регенерацію тканин, та протизапальні молекули, які регулюють імунну відповідь [25].

Як згадувалось вище, екзосоми можуть продукувати різні клітини та здійснювати передачу сигналів, справляючи різноманітні впливи на організм. Кератоцити під дією UVB-променів виділяють екзосоми, які стимулюють меланогенез та впливають на мікрофтальмічний транскрипційний фактор, активуючи тирозиназу, що

є ключовим ферментом у синтезі меланіну, регулюють експресію генів, які відповідають за утворення меланіну. Старіючі або ушкоджені фібробласти також через екзосоми стимулюють гіперпігментацію. Екзосоми з кератоцитів, що містять miR7, 10, 21, 26 і 143, чи отримані із МСК, зменшують меланогенез, пригнічують тирозиназу, знижують оксидантний стрес та запобігають гіперпігментації [23]. Важливо те, що екзосоми стимулюють проліферацію фібробластів, особливо ті, що збагачені факторами росту (VEGF, FGF), які активують поділ фібробластів. Вони стимулюють фібробласт до збільшеного вироблення колагену I та III типу, а також гіалуронової кислоти, підвищуючи експресію генів, відповідальних за синтез матричного білка [8, 20], пригнічують продукцію прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) фібробластами, сприяючи зниженню хронічного запалення, та запобігають фіброзу. В екзосомах містяться антиоксидантні ензими або мікроРНК, що зменшує пошкодження ДНК фібробластів та знижує рівень вільних радикалів [13]. Вони стимулюють міграцію фібробластів до місця пошкодження, прискорюючи загоєння. Знижуючи рівень експресії генів, пов'язаних зі старінням, екзосоми омолоджують старі фібробласти [12]. Екзосоми містять мікроРНК, які впливають на експресію генів, що кодують ММП, здатні пригнічувати або активувати її залежно від їхнього походження та вмісту. У першому випадку це корисно для зменшення вираженості запалення та запобігання деградації матриксу, в другому — для збільшення експресії ММП-2 і ММП-9, що руйнує матрикс та спричиняє інвазію пухлин. Впливаючи на тканинний інгібітор металопротеїнази, знижується активність ММП та уповільнюється руйнація колагену та еластину [7, 24]. Пригнічують ММП-1 та ММП-3, пов'язані зі старінням та хронічним запаленням. Не менш важлива роль екзосом у загоєнні ран, у фазі гідратації стимулюється активність ММП, щоб розщепити пошкоджений матрикс і створити простір для утворення нових клітин, у фазі дегідратації знижується активність ММП, щоб стабілізувати матрикс і сприяти формуванню рубця [5, 7]. Слід зауважити, що екзосоми мають виражений антиоксидантний ефект завдяки ферментам супероксиддисмутаза та каталаза, що сприяє зниженню оксидантного стресу. Також у них міститься мікроРНК (miR-21, miR-146a), яка регулює активність генів, що контролюють утворення реактивних форм кисню (РФК), та пригнічує активацію NADPH-оксидази — основного ферменту, що сприяє утворенню РФК. Вони зменшують вироблення протизапальних цитокінів, тим самим пригнічуючи хронічне запалення,

пов'язане з оксидантним стресом, відновлюють пошкоджені клітини через передачу білків та РНК, які стимулюють репараційні процеси, а також захищають ДНК та мембрану клітин від пошкоджень УФ-променями. Отже, екзосоми здатні регулювати рівень РФК, зменшуючи їхній надлишок та запобігаючи пошкодженню клітини [11, 15]. Слід зауважити, що екзосоми — це потужний регулятор запалення та імунітету. Вони знижують активність основного фактора, що регулює запальні процеси NF-κB, а також містять протизапальні молекули (TGF-β, IL-10 і міРНК), які пригнічують активність протизапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, TNF-α). Екзосоми регулюють продукцію хемокінів та цитокінів, зменшуючи гостре запалення в пошкоджених тканинах, сприяючи їхній регенерації та відновленню [22]. При цьому слід зауважити, що за потреби вони можуть посилювати запальну реакцію (боротьба з інфекцією). При автоімунних реакціях знижують автоагресію, пригнічуючи активність Т-клітин, хоча можуть активувати імунну відповідь, оскільки є носіями біоактивних молекул. Впливаючи на пригнічення активності Т- і НК-клітин, інгібують протизапальні (M1) макрофаги, сприяючи переходу до протизапальних (M2) макрофагів, контролюючи характер імунної реакції. Також екзосоми містять регуляторні РНК, які змінюють експресію імунних генів, посилюючи або послаблюючи імунну відповідь [25].

Здійснюючи теоретично-методологічний аналіз цієї проблематики, ми зосередили увагу на екзосомах, отриманих із мультипотентних клітин, індукованих дермальними фібробластами людини. Препарати Nanheal, представлені компанією PlatinumMed, які дають можливість уникнути етичних проблем у подальших дослідженнях та імунного відторгнення, оскільки їх отримано із власних тканин, що надає їм безпечності. Ці препарати становлять інноваційну платформу в сучасній косметології та регенеративній медицині, оскільки демонструють високий потенціал у стимуляції тканинної регенерації, модуляції клітинного мікрооточення та активації процесів неоклагенезу. Використовуючи передові біотехнологічні методи, що гарантують збереження стабільності екзосом та зменшення ризику контамінації сторонніми білками або іншими біомолекулами, препарат гарантує високу ступінь чистоти, а полікомпо-

нентність ліофілізанта додатково підвищує його мультифункціональний вплив та біоактивність.

У лабораторії екзосоми вирощують з дотриманням спеціальних умов. Клітини культивують у стерильних умовах із використанням живильного середовища, наприклад, DME/F12 із додаванням ростових факторів та амінокислот, враховуючи температуру, вологість і концентрацію CO₂, проводять моніторинг життєздатності та щільності культури. Після цього відбувається осадження екзосом за 100 000 × g протягом 70–120 хв за допомогою ультрацентрифугування або методом фільтрації з використанням мембранних фільтрів із паровим розміром 0,22 мкм для очищення. Для визначення розміру та концентрації користуються наночасточковим аналізатором, для візуалізації структури екзосоми перевагу надають трансмісійній електронній мікроскопії, після чого детально аналізують функцію та структуру білків методом вестерн-блотингу для підтвердження маркерів екзосом (CD63, CD81, CD9). Надалі екзосоми ресуспензують у PBS або у спеціальному буфері для зберігання [1, 2].

Висновки

Враховуючи наведені вище факти та вивчаючи вплив екзосом на кератоцити, проліферацію та міграцію фібробластів, меланогенез, колагеностимуляцію, хронічне запалення, окисний стрес, а також здатність транспортувати біологічно активні молекули в клітини-мішені, стимулюючи природні процеси регенерації та інгібування процесів фотостаріння шкіри, можна стверджувати, що препарати на основі екзосом все активніше застосовуються для боротьби із віковими змінами шкіри (хроностаріння, фотостаріння). Екзосоми також є перспективними як засоби для доставки ліків або генів [26], для загоєння травм різного генезу [6], а також для лікування дерматологічних станів.

Слід зазначити, що завдяки своїм унікальним біологічним властивостям та широкому спектру перспектив для клінічного застосування екзосоми, перебуваючи на стадії клінічних випробувань та досліджень, зарекомендували себе як незамінний препарат для використання у боротьбі з процесами хронічного сонячного пошкодження та інтегральним старінням шкіри.

Подальші дослідження забезпечать прорив не лише в омолодженні шкіри, а й у лікуванні хронічних захворювань та створенні інноваційних терапевтичних стратегій.

Джерело фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки для проведення дослідження.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу — Т.Г. Маєвська, Н.В. Корнієнко; аналіз даних літератури — Т.Г. Маєвська, В.І. Дутік; написання статті — Т.Г. Маєвська; редагування тексту — Т.Г. Маєвська, Н.В. Корнієнко.

Список літератури

- Музиченко ПФ, Черняк ВА, Шевченко ОО, Левон ММ. Перспективи застосування екзосом у клінічній практиці. Травма. 2021;20(5):84-87. doi: 10.22141/1608-1706.5.20.2019.185561.
- Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, et al. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int J Mol Sci.* 2021;22 (8):3974. doi: 10.3390/ijms22083974.
- Bae Y-U, Son Y, Kim C-H, et al. Embryonic Stem Cell-Derived mmu-miR-291a-3p Inhibits Cellular Senescence in Human Dermal Fibroblasts Through the TGF- β Receptor 2 Pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Aug 16;74(9):1359-1367. doi: 10.1093/gerona/gly208.
- Cao J, et al. Developing standards to support the clinical translation of stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10:S85-S95. doi: 10.1002/sct.3.13035.
- Dinh PC, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nat Commun.* 2020;11:1064. doi: 10.1038/s41467-020-14344-7.
- Gould SJ, Raposo GA. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2013 Feb 15;2. doi: 10.3402/jev.v2i0.20389.
- Gurunathan S., Kang MH, Jeyaraj M., et al. Review of the Isolation, Characterization, Biological Function, and Multifarious Therapeutic Approaches of Exosomes. *Cells.* 2019;8(4):307. doi: 10.3390/cells8040307.
- Joo HS, Suh JH, Lee HJ, et al. Current Knowledge and Future Perspectives on Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Agent. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 22;21(3):727. doi: 10.3390/ijms21030727.
- Kahroba H, Hejazi MS, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2019 May;76(9):1747-1758. doi: 10.1007/s00018-019-03035-2.
- Kim YJ, Yoo SM, Park HH, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;493 (2):1102-1108. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.056.
- Li P, Kaslan M, Lee SH, et al. Progress in Exosome Isolation Techniques. *Theranostics.* 2017;7(3):789-804. doi: 10.7150/thno.18133.
- Livshits MA, Khomyakova E, Evtushenko EG, et al. Isolation of exosomes by differential centrifugation: Theoretical analysis of a commonly used protocol. *Sci Rep.* 2015 Nov 30;5:17319. doi: 10.1038/srep17319.
- Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:401-426. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320.
- Marolt Presen D, Traweger A, Gimona M, Redl H. Mesenchymal Stromal Cell-Based Bone Regeneration Therapies: From Cell Transplantation and Tissue Engineering to Therapeutic Secretomes and Extracellular Vesicles. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019 Nov 27;7:352. doi: 10.3389/fbioe.2019.00352.
- Mesude Bicer. Revolutionizing dermatology: harnessing mesenchymal stem/stromal cells and exosomes in 3D platform for skin regeneration. *Arch Dermatol Res.* 2024 May 25;316(6):242. doi: 10.1007/s00403-024-03055-4.
- Nitkin CR, Rajasingh J, Pisano C, et al. Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges. *Pediatr Res.* 2020 Jan;87(2):265-276. doi: 10.1038/s41390-019-0425-5.
- Pan W, Chen H, Wang A, et al. Challenges and strategies: Scalable and efficient production of mesenchymal stem cells-derived exosomes for cell-free therapy. *Lifesciences.* 2023;319:121524. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121524.
- Popowski KD, et al. Inhalable dry powder mRNA vaccines based on extracellular vesicles. *Matter.* 2022;5:2960-2974. doi: 10.1016/j.matt.2022.06.012.
- Popowski KD, et al. Inhalable exosomes outperform liposomes as mRNA and protein drug carriers to the lung. *Extracell Vesicle.* 2022 Dec;1:100002. doi: 10.1016/j.vesic.2022.100002.
- Seo SW, Park SK, Oh SJ, Shin OS. TLR4-mediated activation of the ERK pathway following UVA irradiation contributes to increased cytokine and MMP expression in senescent human dermal fibroblasts. *PloS One.* 2018;13:e0202323. doi: 10.1371/journal.pone.0202323.
- Shen Z, Huang W, Liu J, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 27;12:749192. doi: 10.3389/fimmu.2021.749192.
- Soheilifar MH, Masoudi-Khoram N, Shirkavand A, Ghorbanifar S. Non-coding RNAs in photoaging-related mechanisms: a new paradigm in skin health. *Biogerontol.* 2022;23(3):289-306. doi: 10.1007/s10522-022-09966-x.
- Stoorvogel W. Functional transfer of microRNA by exosomes. *Blood.* 2022;119(3):646-648. doi: 10.1182/blood-2011-11-389478.
- van der Pol E, Böing AN, Harrison P, et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev.* 2012 Jul;64(3):676-705. doi: 10.1124/pr.112.005983.
- Villatoro AJ, Alcoholado C, Martín-Astorga MC, et al. Comparative analysis and characterization of soluble factors and exosomes from cultured adipose tissue and bone marrow mesenchymal stem cells in canine species. *Vet Immunol Immunopathol.* 2019 Feb;208:6-15. doi: 10.1016/j.vetimm.2018.12.003.
- Wang Z, et al. Exosomes decorated with a recombinant SARS-CoV-2 receptor-binding domain as an inhalable COVID-19 vaccine. *Nat Biomed Eng.* 2022;6:791-805. doi: 10.1038/s41551-022-00902-5.

T.G. Mayevska¹, N.V. Kornienko², V.I. Dutik³

¹ *Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk*

² *Association of Plasma Therapy and Regenerative Methods, Dnipro*

³ *Kivertsi Professional Medical College*

Molecular mechanisms of exosomes and the potential for their clinical application (review)

The article examines the theoretical and methodological principles of the mechanisms of influence of exosome, are released into the extracellular space by exocytosis, and play a key role in intercellular signaling. Due to their ability to transport bioactive molecules such as mRNAs, microRNAs, proteins, lipids, and metabolites, exosomes regulate the cellular microenvironment, immune response, angiogenesis, peroxidation, proliferation, and repair processes. Their effect on dermal fibroblasts, keratocytes, and melanocytes creates new opportunities for tissue regeneration, extracellular matrix synthesis activation, and photoinduced and chronically induced skin aging correction. Due to this, exosomes are of great interest in all fields of medicine.

Objective – to investigate and summarize current information on the therapeutic and regenerative potential of exosomes based on open sources of information and to improve further research in this area.

Materials and methods. The publications were selected according to databases of Ukrainian and European publishers, which cover information on using exosomes in various fields of medicine and aesthetic cosmetology. The materials were studied in three stages. In the first stage, we searched the literature using the keyword «exosomes». In the second stage, we studied abstracts of articles and excluded publications that did not meet the criteria of the study. In the third stage, we studied the full texts of the selected articles that met the criteria for inclusion in the list of references and studies.

Results and discussion. The article reviews and analyzes the current biotechnological possibilities of using exosomes to treat damaged tissues and rejuvenate the skin. Their effect on keratocytes, fibroblast proliferation and migration, melanogenesis, collagen stimulation, chronic inflammation, oxidative stress, and several other structures and functions is discussed step by step. Particular attention is drawn to their ability to transport biologically active molecules into target cells, stimulating natural regeneration and inhibiting skin photoaging. Conducting a theoretical analysis of this issue, our attention was drawn to exosomes derived from multipotent cells induced by human dermal fibroblasts, *Hanheal* products, presented by *PlatinumMed*, which makes it possible to avoid ethical problems in further research and immune rejection, as they are derived from the patient's tissues, which makes them safe. These products are a revolutionary breakthrough in modern cosmetology and regenerative medicine. The use of advanced biotechnological methods that ensure the stability of exosomes and reduce the risk of contamination with foreign proteins or other biomolecules guarantees a high degree of purity, and the poly-component nature of the lyophilizer further enhances the multifunctional effect and bioactivity of the drug.

Conclusions. Exosomes are universal carriers of bioactive molecules, and the cells that secrete them play a key role in regulating various physiological and pathological processes. Understanding the specifics of exosomes of each cell type opens up broad prospects for their use in therapy, aesthetic medicine, diagnostics, and bioengineering. To summarize the positive and negative aspects and to ensure the availability and safety of *Hanheal* exosome-based products presented by *PlatinumMed*, the theoretical analysis needs to be proven in practice, so the next step is to conduct a scientific study with these products.

Keywords: exosomes, extracellular vesicles, fibroblasts, skin photoaging, skin rejuvenation, mesenchymal stem cells.

Стаття надійшла до редакції / Received 30.01.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / Accepted 06.03.2025.

Укр журн дерматол, венерол, косметол. 2025;1:48-53. doi: 10.30978/UJDVK2025-1-48.

Ukr J Dermatol, Venerol, Cosmetol. 2025;1:48-53. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2025-1-48>.

Дані про авторів / Author's informations

Масвська Тетяна Пригорівна, к. мед. н., ст. викладач кафедри загальної патології та хірургічних хвороб

<https://orcid.org/0009-0008-2054-4781>.

E-mail: tania.maevska1979@gmail.com

Корнієнко Наталія Володимирівна, дерматовенеролог, терапевт

<https://orcid.org/0009-0008-3546-5349>.

E-mail: natalyapopytailenko@gmail.com

Дутік Василь Іванович, викладач-методист

<https://orcid.org/0009-0007-6781-2096>.

E-mail: vasylkiver@gmail.com