



Возможности использования клеточного секретома для стимуляции регенерации мягких тканей: обзор

Ерёмин П.С.^{1,*}, Рожкова Е.А.¹, Гильмутдинова И.Р.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Клеточный секретом (КС) представляет собой сложную смесь биоактивных молекул, выделяемых клетками при культивировании *in vitro*, и рассматривается как многообещающий инструмент в создании тканеинженерных конструкций для повышения эффективности регенерации твердых и мягких тканей. В состав КС входят цитокины, факторы роста, хемокины, ферменты, экзосомы, внеклеточные везикулы и т. д. Эти паракринные факторы, секретлируемые клетками, играют решающую роль в модулировании различных клеточных процессов, таких как воспаление, ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса. Высокая биологическая активность и способность модулировать клеточные реакции делают КС перспективной альтернативой как традиционной медикаментозной терапии, так и немедикаментозным формам лечения с использованием трансплантации стволовых клеток.

ЦЕЛЬ. Характеристика текущего состояния исследований по применению клеточного секретома для стимуляции процессов регенерации поврежденных тканей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обзор литературных данных проводился по базам данных PubMed, BioRxiv и ScienceDirect. Даты запросов: июнь–август 2025 г., глубина запроса — 2020–2025 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА. Использование технологий биоинженерии и клеточных технологий для эффективной стимуляции процессов регенерации поврежденной ткани возможно только при комплексном междисциплинарном подходе. К настоящему времени исследовано большинство компонентов КС, регулирующих регенерацию мягких и твердых тканей. Описаны механизмы, с помощью которых КС оказывает свое действие, а также различные типы и составы секретомов, используемых в тканевой инженерии. Представлены результаты лабораторных исследований и результаты клинического применения КС, иллюстрирующие практическую пользу и эффективность немедикаментозной терапии на основе КС. Кроме того, в обзоре дана оценка существующим ограничениям в практическом применении секретома, как, например, вариабельность состава и нежелательные иммунные реакции, а также рассматривается стратегия повышения его терапевтического потенциала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, достижения и открытия в области экспериментальной и регенеративной медицины формируют направления будущих исследований, включая необходимость стандартизации методов производства и дальнейшего изучения механизмов действия КС. Интеграция клеточных метаболитов в тканеинженерные конструкции позволит повысить эффективность восстановления поврежденных мягких тканей и сократит период восстановления у пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клеточный секретом, тканеинженерные конструкции, регенеративная медицина

Для цитирования / For citation: Ерёмин П.С., Рожкова Е.А., Гильмутдинова И.Р. Возможности использования клеточного секретома для стимуляции регенерации мягких тканей: обзор. Вестник восстановительной медицины. 2025; 24(5):106–112. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-5-106-112> [Eremin P.S., Rozhkova E.A., Gilmutdinova I.R. Possibilities of Using Cellular Secretome to Stimulate Soft Tissue Regeneration: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(5):106–112. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-5-106-112> (In Russ.)]

* **Для корреспонденции:** Ерёмин Петр Серафимович, E-mail: ereminps@gmail.com, ereminps@nmicrk.ru

Статья получена: 12.08.2025

Статья принята к печати: 20.08.2025

Статья опубликована: 20.10.2025

Possibilities of Using Cellular Secretome to Stimulate Soft Tissue Regeneration: a Review

 Petr S. Eremin^{1,*},  Elena A. Rozhkova¹,  Ilmira R. Gilmutdinova²

¹ National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The cellular secretome (CS) is a complex mixture of bioactive molecules secreted by cells during *in vitro* cultivation and is considered a promising tool in the creation of tissue-engineered constructs to improve the efficiency of hard and soft tissue regeneration. The CS includes cytokines, growth factors, chemokines, enzymes, exosomes, extracellular vesicles, etc. These paracrine factors secreted by cells play a crucial role in modulating various cellular processes, such as inflammation, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling. High biological activity and the ability to modulate cellular responses make the CS a promising alternative to both traditional drug therapy and non-drug treatments using stem cell transplantation.

AIM. Characteristics of the current state of research into using cellular secretome to stimulate regeneration processes in damaged tissues.

MATERIALS AND METHODS. The literature data was reviewed using the PubMed, BioRxiv and ScienceDirect databases. Query dates: June-August 2025, query depth — 2020–2025.

MAIN CONTENT OF THE REVIEW. The use of bioengineering and cell technologies for effective stimulation of regeneration processes of damaged tissue is possible only with a comprehensive interdisciplinary approach. To date, most of the components of the CS that regulate the regeneration of soft and hard tissues have been studied. The mechanisms by which the CS exerts its effect, as well as various types and compositions of secretomes used in tissue engineering, are described. The results of laboratory studies and the results of clinical application of the CS are presented, illustrating the practical benefits and effectiveness of non-drug therapy based on the CS. In addition, the review assesses the existing limitations in the practical application of the secretome, such as variability of composition and adverse immune reactions, and discusses strategies for increasing its therapeutic potential.

CONCLUSION. Thus, achievements and discoveries in the field of experimental and regenerative medicine shape the directions of future research, including the need to standardize production methods and further study the mechanisms of action of the CS. The integration of cellular metabolites into tissue-engineered constructs will improve the efficiency of restoration of damaged soft tissues and reduce the recovery period for patients.

KEYWORDS: cellular secretome, tissue engineering structures, regenerative medicine

For citation: Eremin P.S., Rozhkova E.A., Gilmutdinova I.R. Possibilities of Using Cellular Secretome to Stimulate Soft Tissue Regeneration: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(5):106–112. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-5-106-112> (In Russ.).

* **For correspondence:** Petr S. Eremin, E-mail: ereminps@gmail.com, ereminps@nmicrk.ru

Received: 12.08.2025

Accepted: 20.08.2025

Published: 20.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению физиологического действия и клинического применения клеточного секретомы (КС), или кондиционированной среды, возник при изучении регенераторного действия мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Известно, что эти клетки играют важную роль в регуляции регенерации кожи, а также в устранении морфологических изменений и структурных дефектов, связанных со старением [1]. Было выдвинуто предположение, впоследствии подтвердившееся, что МСК реализуют свой терапевтический потенциал и стимулируют регенерацию тканей за счет продукции широкого спектра биоактивных факторов [2]. В дальнейшем было установлено, что данные факторы представляют собой совокупность биологически активных веществ, выделяемых клетками во внеклеточное пространство, и состоят из двух основных компонентов: растворимой и везикулярной фракции, содержащей экзосомы и более крупные везикулы [3]. Точно диффе-

ренцировать состав растворимой фракции и везикул в настоящее время затруднительно в силу методических ограничений. С биохимической точки зрения КС представляет собой смесь из цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии, липидных медиаторов, интерлейкинов, нуклеиновых кислот, факторов роста, гормонов и ферментов [4].

В настоящее время сформировалась концепция клинического применения КС в тканевой инженерии для стимуляции восстановления и регенерации тканей. Несмотря на многообещающий терапевтический потенциал КС, для его эффективного применения в клинической медицине имеется ряд проблемных моментов, требующих скорейшего решения. Например, это вариабельность состава и стандартизация КС, нежелательные иммунные реакции, а также технические трудности в производстве КС и масштабируемости технологического процесса [1]. Вектор научных исследований в этой области направлен в первую очередь

на стандартизацию клеток-продуцентов и оптимизацию условий культивирования клеточной культуры с целью получения контролируемого биохимического состава секрета.

ЦЕЛЬ

Характеристика текущего состояния исследований по применению клеточного секрета для стимуляции процессов регенерации мягких тканей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный обзор проводился по базам данных, PubMed, BioRxiv и ScienceDirect. Ключевые слова, используемые для проведения поиска: exosomes, secretome, tissue engineering, mesenchymal stem cells, cytokines, growth factors. Даты запросов: июнь–август 2025 г., глубина запроса — 2020–2025 гг. Работа не является систематическим обзором.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ОБЗОРА

Клеточный секрет: биохимический состав и биологические функции

Концепция секрета развилась из понимания принципов паракринной сигнализации, посредством которой клетки взаимодействуют с окружающей средой. Набор веществ, входящих в состав КС, включает в себя растворимые белки: интерлейкины, хемокины, факторы роста, ферменты, белки внеклеточного матрикса (БВМ) и внеклеточные везикулы (ВВ), такие как экзосомы и микровезикулы (МВ). Эти компоненты имеют решающее значение для межклеточной коммуникации и регуляции функциональных клеточных реакций на внешние раздражители.

Растворимая фракция КС, включающая интерлейкины, хемокины и факторы роста, играет ключевую роль в развитии и разрешении воспаления. От того, какой тип цитокинов преобладает в раневом ложе и окружающих тканях, зависит исход заживления — нормальная или патологическая репарация [5]. Например, неполное разрешение воспаления (фибротическая репарация) характеризуется более выраженной экспрессией интерлейкина ИЛ-6 и хемокинов CCL2 и CXCL1, в то время как полное разрешение воспаления сопровождается повышенным уровнем в ткани ИЛ-12 и ИЛ-17 [6]. Не менее важным для благоприятного разрешения воспаления и восстановления функциональной активности ткани является профиль факторов роста, например, увеличение в раневом ложе уровня гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) стимулирует безрубцовое заживление ран [7]. Факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), способствуют ангиогенезу, образованию новых кровеносных сосудов, необходимых для снабжения регенерирующей ткани питательными веществами и кислородом [5, 6].

Помимо сигнальных молекул, секретом содержит другие биологически активные соединения, такие как протеазы и БВМ. Эти молекулы участвуют в ремоделировании тканей и обеспечивают формирование внеклеточного матрикса, структурную поддержку регенерирующей ткани и модулируют клеточные реакции на различных стадиях репаративной регенерации. Например, матриксные металлопротеиназы (MMPs) — это

семейство внеклеточных протеаз, которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса и участвуют в ремоделировании твердых и мягких тканей. Источниками MMPs являются фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и нейтрофилы [8, 9]. БВМ в первую очередь — это семейство коллагеновых белков, а также фибронектин, эластин и гликопротеины. БВМ связываются друг с другом и образуют сложную сеть — внеклеточный матрикс, в котором находятся клетки всех тканей и органов. Внеклеточный матрикс не только выполняет функцию каркаса, но и способен регулировать клеточные функции: пролиферацию, рост, дифференцировку и миграцию [10].

ВВ — это мембранно-ограниченные структуры, образующиеся из клеточных мембран и цитоплазматического материала и высвобождаемые во внеклеточное пространство. ВВ циркулируют во внеклеточной жидкости и микрососудах и регулируют различные процессы межклеточной коммуникации. В настоящее время ВВ дифференцируются на экзосомы и МВ.

Экзосомы представляют собой наноразмерные (от 100 до 200 нм) одномембранные секреторируемые органеллы, которые секретируются большинством клеток и выполняют функцию дополнительной межклеточной коммуникации, позволяющей клеткам обмениваться белками, липидами и генетическим материалом [11]. На сегодня считается, что именно экзосомы играют основную роль в межклеточной коммуникации [12]. На это указывают и уникальные свойства экзосом — способность проникать через биологический барьер (липидные мембраны клеток, гематоэнцефалический барьер) и минимальная иммуногенность.

Экзосомы содержат большое количество уникальных белков (TSG101, AIP1/ALIX, интегрин-бета-1, CD81, CD63 и др.), липидов (холестерин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и др.), рибонуклеиновые (РНК), микроРНК, матричную РНК, некодирующие РНК и дезоксирибонуклеиновую кислоты [13–15]. Все эти соединения участвуют в регуляции клеточных функций, контролируют рост и пролиферацию клеток, их дифференцировку и апоптоз, а также участвуют в клеточном и гуморальном иммунном ответе на антигены.

МВ представляют собой двуслойные мембранные везикулы микронного масштаба (100–2000 нм), высвобождаемые почти из всех типов клеток при активации или апоптозе. Как и экзосомы, МВ транспортируют биологически активные белки, липиды и нуклеиновые кислоты, полученные от родительской клетки. Фундаментальное различие между экзосомами и МВ, кроме различия в размерах, заключается в их происхождении. Экзосомы образуются путем инвагинации плазматической мембраны, образования внутриклеточных мультивезикулярных телец, которые затем высвобождаются путем слияния с плазматической мембраной. Микровезикулы образуются путем отпочкования плазматической мембраны и инкапсуляции близлежащего содержимого клетки на своих мембранах и в полости. В связи с этим состав МВ несколько отличается от экзосомального и ближе к составу материнской клетки [16–18].

ВВ представляют собой перспективную терапевтическую платформу для лечения различных заболеваний (например, злокачественных новообразований

и аллергий), а также для регенерации поврежденных тканей. Многочисленные результаты экспериментальных исследований показывают высокую эффективность применения экзосом для стимуляции регенерации твердых и мягких тканей [19, 20]. Продемонстрирована способность ВВ ингибировать фиброз и усиливать миграцию и пролиферацию фибробластов [21]. Экзосомы способны регулировать интенсивность воспалительных реакций путем регуляции дифференцировки и развития иммунных клеток и контроля активации воспалительных сигнальных клеток [22].

Таким образом, КС представляет собой сложную смесь из растворимых факторов и внеклеточных везикул. Регенеративная медицина призвана найти методы, способствующие безрубцовой регенерации тканей и восстановлению функциональной активности поврежденных тканей. Понимание физиологических и биохимических механизмов продукции и действия КС проложит путь к разработке методов лечения, которые являются менее инвазивной и более эффективной альтернативой традиционной трансплантации регенераторных клеток и медикаментозной терапии [1].

Экспериментальные и доклинические исследования терапевтического потенциала клеточного секрета

Исследования терапевтического применения КС получили развитие благодаря выявленной эндокринной функции жировой ткани (ЖТ). ЖТ является гетерогенной тканью, состоящей из стволовых клеток брюшины, адипоцитов, эндотелиальных клеток, макрофагов, клеток крови и иммунных клеток. Кондиционированная среда, полученная после культивирования клеток ЖТ, содержит адипокины — гормоны ЖТ, представляющие собой разновидность цитокинов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др.), участвующие главным образом в регуляции аппетита и метаболизме инсулина. Кроме того, КС ЖТ богат и цитокинами, регулирующими активность клеток иммунной системы, по разным данным, в КС ЖТ выявлены и охарактеризованы от 100 до 400 белков, в том числе про- и противовоспалительные цитокины, факторы роста, хемокины и другие сигнальные молекулы [23, 24]. К настоящему времени выявлено, что КС ЖТ эффективно стимулирует регенерацию ткани и благоприятствует полному разрешению воспаления и восстановлению функционального состояния ткани при патологиях различного генеза и локализации: например, при патологии легких [25], нейродегенеративных заболеваниях [26, 27], дегенеративных состояниях кожи [28] и мягких тканей [29], в офтальмологии [30], в полнослойных и комбинированных ранах [31]. Кроме КС ЖТ, при лечении спинномозговых травм для немедикаментозной стимуляции регенерации твердых и мягких тканей применяют КС МСК костного мозга [27, 32, 33], пуповины [34], эмбриональные МСК человека [35].

Терапия, основанная на использовании КС, может стать альтернативой существующим процедурам или даже улучшить их. Одним из преимуществ, определяющих превосходство КС и содержащихся в них биологически активных соединений над клеточной терапией, является большая прогнозируемость терапевтического эффекта по сравнению с применением стволовых

клеток. Кроме того, клетки при подготовке к терапии могут погибать как при культивировании, так и при трансплантации в место дефекта, в то время как КС не содержит живого материала и, следовательно, не влечет за собой таких неудобств. КС сравнительно легко изготавливается, упаковывается, замораживается и транспортируется. Лабораторная стерильность необходима только на этапе производства субстрата, в то время как имплантация КС может происходить и в нестерильных условиях. Исключение клеток из терапии устраняет необходимость в отборе доноров и реципиентов при лечении [34].

Ограничения применения и перспективные исследования

Несмотря на достигнутое понимание физиологических процессов, регулируемых посредством секретуремых сигнальных молекул и ВВ, клиническое применение компонентов КС пока ограничено. В первую очередь это обусловлено высокой гетерогенностью состава КС, низкой способностью к нацеливанию и коротким периодом полураспада в кровотоке [36, 37].

Серьезной проблемой являются потенциальные иммунные реакции, связанные с использованием секретомы. Иммуномодулирующие эффекты секретомы хорошо изучены, и исследования показывают, что секретом из стволовых клеток, полученных из преадипоцитов человека, может активировать гуморальный ответ. Однако вектор иммунных реакций может варьировать в зависимости от конкретных компонентов секретомы и условий, при которых он вырабатывается. Например, секретом, полученный в условиях повышенного содержания глюкозы, был обогащен белками, участвующими в процессинге белков и протеасомных системных путях, которые могут повышать доступность пептидных фрагментов, поступающих в В-клетки, увеличивая выработку аллоантител и снижая жизнеспособность мононуклеарных клеток периферической крови [38].

Технические проблемы, возникающие при масштабировании производства секретомы, также создают значительные трудности. Динамичный характер состава секретомы требует точного контроля условий культивирования для обеспечения согласованности между партиями. Это включает в себя поддержание одинаковой периодической обработки образцов секретомы для минимизации вариаций [39].

Кроме того, масштабируемость производства является определяющим фактором для его коммерческого внедрения на рынок медицинских изделий. Секретом необходимо производить в больших количествах, сохраняя при этом его эффективность и терапевтический эффект. Это требует разработки надежных и масштабируемых производственных процессов, которые могут обеспечить стабильное качество.

Несмотря на эти трудности, потенциал использования секретомы в тканевой инженерии и регенеративной медицине неоспорим. Способность бесклеточного продукта модулировать различные клеточные процессы делает его хорошей альтернативой традиционной клеточной терапии. Продолжающиеся исследования в манипулировании секреторным профилем МСК и его улучшении еще раз подчеркивают потенциал секретомы

ма в стимулировании регенерации и восстановления мягких тканей.

Новейшие достижения в этой области были сосредоточены на манипулировании секреторным профилем МСК и улучшении его целевого применения. Стратегии включают культивирование МСК на 2D- или 3D-гидрогелях с индивидуальными биохимическими и биофизическими свойствами, использование стратегий прайминга путем добавления лекарств и растворимых факторов, таких как цитокины, или создание гипоксической среды [40]. Эти подходы направлены на оптимизацию терапевтического потенциала секрета путем воздействия на его состав и консистенцию. Например, гипоксическое прекондиционирование стволовых клеток, полученных из ЖТ человека, усиливает антиапоптотический потенциал их секрета за счет активизации процессов аэрофагии [38].

В настоящее время активно проводятся исследования по созданию гибридных биоматериалов. Использование секрета в комплексе с биомиметическими материалами позволит изготавливать бесклеточные заменители кожи, что не только ускорит восстановление пациентов, но и позволит эффективно лечить масштабные повреждения кожных покровов [6]. Предложены методы инкапсулирования клеточного секрета в гель, что обеспечивает контролируемый и длительный процесс высвобождения, положительно влияет на темпы регенерации тканей и органов, а также усиливает выработку метаболитов собственных клеток организма [41].

Кроме того, использование секрета МСК в 3D-гидрогелевой системе, имитирующей ткани, продемонстрировало улучшенную секреторную активность и потенциальную способность к заживлению ран [42]. Применение клеточных метаболитов в инженерии мягких тканей было исследовано с использованием различных биоматериалов. Например, в качестве носителя для доставки секрета использовался био-керамический ксенотрансплантат, демонстрирующий

повышенное разнообразие белков, связанных с остеогенезом [43, 44].

В целом, хотя использование КС в тканеинженерных конструкциях для регенерации мягких тканей сопряжено с рядом проблем и ограничений, текущие исследовательские работы направлены на решение этих проблем. Стратегии стандартизации состава, снижения потенциальных иммунных реакций и разработки масштабируемых производственных процессов имеют решающее значение для успешного внедрения методов лечения на основе метаболитов стволовых клеток в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование КС в тканеинженерных конструкциях для регенерации мягких тканей представляет собой многообещающий и инновационный подход. Секретом, содержащим широкий спектр биологически активных молекул, таких как цитокины, факторы роста и ВВ, продемонстрировал значительный потенциал в модулировании клеточных процессов, необходимых для восстановления и регенерации тканей [5]. Способность секрета усиливать заживление ран, уменьшать воспаление и стимулировать ангиогенез подчеркивает его терапевтическую ценность [25]. Однако остается ряд проблем, в том числе вариабельность и стандартизация состава секрета, потенциальные иммунные реакции и технические трудности в производстве и его масштабируемости [38]. Будущие исследования должны быть направлены на оптимизацию условий культивирования для обеспечения постоянства, разработку надежных производственных процессов и изучение механизмов, лежащих в основе терапевтических эффектов секрета [44, 45]. Кроме того, необходимы клинические испытания для подтверждения эффективности и безопасности терапии на основе секрета у различных групп пациентов [42]. Решая эти задачи, можно в полной мере реализовать потенциал КС в развитии регенеративной медицины и улучшении результатов лечения пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ерёмин Петр Серафимович, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

E-mail: ereminps@gmail.com, ereminps@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Рожкова Елена Анатольевна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-9244>

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, кандидат медицинских наук, руководитель Института регенеративной и трансляционной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Ерёмин П.С. — анализ данных, верификация данных, написание черновика рукописи, проверка и редактирование рукописи; Рожкова Е.А. — проверка и редактирование рукописи, руководство проектом; Гильмутдинова И.Р. — редактирование текста статьи.

Источники финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Petr S. Eremin, Researcher, Laboratory of Cellular Technologies, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: ereminps@gmail.com, ereminps@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>

Elena A. Rozhkova, D.Sc. (Biol.), Chief Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-9244>

Ilmira R. Gilmutdinova, Ph.D. (Med.), Head of the Institute of Regenerative and Translational Medicine, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>

Author Contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to the conception, study design and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Eremin P.S. — formal analysis, validation, writing — original draft, writing — review & editing; Rozhkova E.A. — writing — review & editing, supervision; Gilmutdinova I.R. — writing — review & editing.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / Reference

- Mazini L., Rochette L., Admou B., et al. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(4): 1306. <https://doi.org/10.3390/ijms21041306>
- Lin H., Chen H., Zhao X., et al. Advances in mesenchymal stem cell conditioned medium-mediated periodontal tissue regeneration. *Journal of translational medicine*. 2021; 19(1): 456. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03125-5>
- Caramelo I., Domingues C., Mendes V.M., et al. Readaptation of mesenchymal stem cells to high stiffness and oxygen environments modulate the extracellular matrix. *bioRxiv*. 2024; 2024.08.26.609692. <https://doi.org/10.1101/2024.08.26.609692>
- Lai J.J., Chau Z.L., Chen S.Y., et al. Exosome Processing and Characterization Approaches for Research and Technology Development. *Adv Sci (Weinh)*. 2022; (15): e2103222. <https://doi.org/10.1002/advs.202103222>
- Ding T., Ge S. Metabolic regulation of type 2 immune response during tissue repair and regeneration. *J Leukoc Biol*. 2022; 112(5): 1013–1023. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0422-665R>
- Gawriluk T.R., Simkin J., Hacker C.K., et al. Complex tissue regeneration in mammals is associated with reduced inflammatory cytokines and an influx of T-cells. *Front Immunol*. 2020; 11: 1695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01695>
- Huang J., Sati S., Murphy C., et al. Granulocyte colony stimulating factor promotes scarless tissue regeneration. *Cell Rep*. 2024; 43(10): 114742. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114742>
- Drobiova H., Sindhu S., Ahmad R., et al. Wharton's jelly mesenchymal stem cells: a concise review of their secretome and prospective clinical applications. *Front. Cell Dev. Biol*. 2023; 11: 1211217. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1211217>
- Heissig B., Nishida C., Tashiro Y., et al. Role of neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 in tissue regeneration. *Histol Histopathol*. 2010; 25(6): 765–70. <https://doi.org/10.14670/HH-25.765>
- Karamanos N.K., Theocharis A.D., Piperigkou Z., et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *The FEBS journal*. 2021; 288(24): 6850–6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
- Lee J.H., Won Y.J., Kim H., et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes promote wound healing and tissue regeneration. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(13): 10434. <https://doi.org/10.3390/ijms241310434>
- Kim H., Kim D., Kim W., et al. Therapeutic Strategies and Enhanced Production of Stem Cell-Derived Exosomes for Tissue Regeneration. *Tissue engineering. Part B, Reviews*. 2023; 29(2): 151–166. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2022.0118>
- Hu W., Wang W., Chen Z., et al. Engineered exosomes and composite biomaterials for tissue regeneration. *Theranostics*. 2024; 14(5): 2099–2126. <https://doi.org/10.7150/thno.93088>
- Khalatbary A.R. Stem cell-derived exosomes as a cell free therapy against spinal cord injury. *Tissue & cell*. 2021; 71: 101559. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101559>
- Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science (New York, N.Y.)*. 2020; 367(6478): eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- Kalluri R. The biology and function of extracellular vesicles in immune response and immunity. *Immunity*. 2024; 57(8): 1752–1768. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.07.009>
- Rädler J., Gupta D., Zickler A., Andaloussi S.E. Exploiting the biogenesis of extracellular vesicles for bioengineering and therapeutic cargo loading. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2023; 31(5): 1231–1250. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.02.013>
- Sailliet N., Ullah M., Dupuy A., et al. Extracellular Vesicles in Transplantation. *Frontiers in immunology*. 2022; 13: 800018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.800018>
- Mallia A., Gianazza E., Zoanni B., et al. Proteomics of extracellular vesicles: update on their composition, biological roles and potential use as diagnostic tools in atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 19(10): 843. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100843>
- Cano A., Ettchetto M., Bernuz M., et al. Extracellular vesicles, the emerging mirrors of brain physiopathology. *Int J Biol Sci*. 2023; 19(3): 721–743. <https://doi.org/10.7150/ijbs.79063>
- Tan Q., Xia D., Ying X. miR-29a in Exosomes from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Inhibit Fibrosis during Endometrial Repair of Intrauterine Adhesion. *Int. J. Stem Cells*. 2020; 13:414–423. <https://doi.org/10.15283/ijsc20049>
- Song Y., You Y., Xu X., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes biopotentiates extracellular matrix hydrogels accelerate diabetic wound healing and skin regeneration. *Adv Sci (Weinh)*. 2023; 10(30): e2304023. <https://doi.org/10.1002/advs.202304023>
- Dai M., Zhang Y., Yu M., Tian W. Therapeutic applications of conditioned medium from adipose tissue. *Cell Prolif*. 2016; 49(5): 561–567. <https://doi.org/10.1111/cpr.12281>

24. Laksmitawati D.R., Widowati W., Noverina R., et al. Production of Inflammatory Mediators in Conditioned Medium of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells (ATMSC)-Treated Fresh Frozen Plasma. *Medical science monitor basic research*. 2022; 28: e933726. <https://doi.org/10.12659/MSMBR.933726>
25. Yu T., Cui Y., Xin S., et al. Mesenchymal stem cell conditioned medium alleviates acute lung injury through KGF-mediated regulation of epithelial sodium channels. *Biomed Pharmacother*. 2023; 169: 115896. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115896>
26. Mehrabadi S., Motevaseli E., Sadr S.S., Moradbeygi K. Hypoxic-conditioned medium from adipose tissue mesenchymal stem cells improved neuroinflammation through alternation of toll like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in model of Alzheimer's disease rats. *Behavioural brain research*. 2020; 379: 112362. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112362>
27. Wang Y., Wang X., Zou Z., Hu Y., Li S., Wang Y. Conditioned medium from bone marrow mesenchymal stem cells relieves spinal cord injury through suppression of Gal-3/NLRP3 and M1 microglia/macrophage polarization. *Pathol Res Pract*. 2023; 243: 154331. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154331>
28. Li L., Ngo H.T.T., Hwang E., et al. Conditioned Medium from Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Culture Prevents UVB-Induced Skin Aging in Human Keratinocytes and Dermal Fibroblasts. *International journal of molecular sciences*. 2019; 21(1): 49. <https://doi.org/10.3390/ijms21010049>
29. Dong J., Wu Y., Zhang Y., Yu M., Tian W. Comparison of the Therapeutic Effect of Allogeneic and Xenogeneic Small Extracellular Vesicles in Soft Tissue Repair. *International journal of nanomedicine*. 2020; 15: 6975–6991. <https://doi.org/10.2147/IJN.S269069>
30. Surico P.L., Scarabosio A., Miotti G., et al. Unlocking the versatile potential: Adipose-derived mesenchymal stem cells in ocular surface reconstruction and oculoplastics. *World journal of stem cells*. 2024; 16(2): 89–101. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v16.i2.89>
31. Zhang B., Wu Y., Mori M., et al. Adipose-Derived Stem Cell Conditioned Medium and Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue engineering. Part B, Reviews*. 2022; 28(4): 830–847. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2021.0100>
32. Ma Z., Liu T., Liu L., et al. Epidermal Neural Crest Stem Cell Conditioned Medium Enhances Spinal Cord Injury Recovery via PI3K/AKT-Mediated Neuronal Apoptosis Suppression. *Neurochemical research*. 2024; 49(10): 2854–2870. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04207-8>
33. Chen W., Sun Y., Gu X., et al. Conditioned medium of human bone marrow-derived stem cells promotes tendon-bone healing of the rotator cuff in a rat model. *Biomaterials*. 2021; 271: 120714. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120714>
34. Rosochowicz M.A., Lach M.S., Richter M., Suchorska W.M., Trzeciak T. Conditioned medium — Is it an undervalued lab waste with the potential for osteoarthritis management? *Stem Cell Rev Rep*. 2023; 19(5): 1185–1213. <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10517-1>
35. Behzadifard M., Aboutaleb N., Dolatshahi M., et al. Neuroprotective Effects of Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells (MSC-CM) as a Therapy for Ischemic Stroke Recovery: A Systematic Review. *Neurochemical research*. 2023; 48(5): 1280–1292. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03848-x>
36. Bray E.R., Oropallo A.R., Grande D.A., et al. Extracellular Vesicles as Therapeutic Tools for the Treatment of Chronic Wounds. *Pharmaceutics*. 2021; 13(10): 1543. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101543>
37. Park K.S., Bandeira E., Shelke G.V., et al. Enhancement of therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Stem cell research & therapy*. 2019; 10(1): 288. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1398-3>
38. Pinheiro-Machado E., Koster C.C., Smink A.M. Modulating adipose-derived stromal cells' secretomes by culture conditions: effects on angiogenesis, collagen deposition, and immunomodulation. *Biosci Rep*. 2025; 45(5): 325–342. <https://doi.org/10.1042/bsr20241389>
39. Marvin J.C., Liu E.J., Chen H.H., et al. Proteins Derived From MRL/MpJ Tendon Provisional Extracellular Matrix and Secretome Promote Pro-Regenerative Tenocyte Behavior. *bioRxiv*. 2024; 2024.07.08.602500. <https://doi.org/10.1101/2024.07.08.602500>
40. Haque N., Fareez I.M., Fong L.F., et al. Role of the CXCR4-SDF1-HMGB1 pathway in the directional migration of cells and regeneration of affected organs. *World J Stem Cells*. 2020; 12(9): 938–951. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i9.938>
41. Hodge J.G., Decker H.E., Robinson J.L., Mellott A.J. Tissue-mimetic culture enhances mesenchymal stem cell secretome capacity to improve regenerative activity of keratinocytes and fibroblasts in vitro. *Wound Repair Regen*. 2023; 31(3): 367–383. <https://doi.org/10.1111/wrr.13076>
42. Arifka M., Wilar G., Elamin K.M., Wathoni N. Polymeric hydrogels as mesenchymal stem cell secretome delivery system in biomedical applications. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(6): 1218. <https://doi.org/10.3390/polym14061218>
43. Pranskunas M., Šimoliūnas E., Alksne M., et al. Assessment of the bone healing process mediated by periosteum-derived mesenchymal stem cells' secretome and a xenogenic bioceramic — an in vivo study in the rabbit critical size calvarial defect model. *Materials (Basel)*. 2021; 14(13): 3512. <https://doi.org/10.3390/ma14133512>
44. Mocchi M., Bari E., Marrubini G., et al. Freeze-dried mesenchymal stem cell-secretome pharmaceuticalization: optimization of formulation and manufacturing process robustness. *Pharmaceutics*. 2021; 3(8): 1129. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081129>
45. Hajisoltani R., Taghizadeh M., Hamblin M.R., Ramezani F. Could conditioned medium be used instead of stem cell transplantation to repair spinal cord injury in animal models? Identifying knowledge gaps. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2023; 82(9): 753–759. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlad053>