



**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК,
ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ, В ПРОФИЛАКТИКЕ СТАРЕНИЯ
И ОМОЛОЖЕНИИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА
(обзорная статья)**

Т.Т. ЧИБИРОВА, Р.И. КОКАЕВ

*ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН», Институт биомедицинских исследований,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия*

Аннотация. Старение кожи – неизбежный биологический процесс, прогрессия которого опосредуется «внутренними» и «внешними» факторами через ряд основных механизмов, таких как воспаление, оксидативный стресс, снижение активности защитных систем, то к наиболее комплексно действующему терапевтическому и профилактическому подходу можно отнести применение мультипотентных *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* для омоложения стареющей кожи. В статье рассмотрены отечественные и зарубежные работы, отражающие вопросы влияния мезенхимальных стволовых клеток на процессы омоложения кожи, взятых из жировой ткани, включая стромально-васкулярную фракцию, костного мозга, амниотических мембран и пуповинной крови. Общим, для всех типов *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* на стареющую кожу было – противовоспалительное и антиоксидантное действие, стимуляция синтеза эластических волокон в поверхностном слое дермы, упорядочение сети коллагеновых и ретикулярных волокон, полная регенерация компонентов эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети. По предварительному сравнению, более распространенным является применение *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток жировой ткани*, что связано с более доступной методикой их выделения, а, следовательно, большим объемом получаемого клеточного продукта. Паракринные же эффекты секретом, а также, дополнительный активный пул клеток *стромально-васкулярной фракции* делает *мезенхимальные стволовые или стромальные клетки жировой ткани* перспективными в регенеративной терапии и омоложении кожи. **Заключение.** Терапия на основе *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* становится многообещающим методом, влияющим на процессы омоложения. Их легкое и удобное выделение, обширный потенциал пролиферации и способность к дифференцировке, а также отсутствие значительной иммуногенности делают *мезенхимальные стволовые или стромальные клетки* привлекательными терапевтическими агентами. Основными воздействиями *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* на стареющую кожу, напрямую или опосредованно паракринными влияниями, было: увеличение эластических волокон в поверхностном слое дермы, упорядочение сети коллагеновых и ретикулярных волокон, выраженная регенерация солнечного эластина в фотостареющей коже, полная регенерация компонентов, эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети.

Ключевые слова: старение кожи, омоложение кожи, мезенхимальные стволовые клетки, стромальные клетки, секретом мезенхимальных стволовых клеток.

**PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS OBTAINED FROM
DIFFERENT SOURCES IN PREVENTION OF AGING AND REJUVENATION OF HUMAN SKIN
(review article)**

T.T. CHIBIROVA, R.I. KOKAEV

*Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy
of Sciences, Pushkinskaya st. 47, Vladikavkaz, 362025, Russia*

Abstract. Skin aging is an inevitable biological process, the progression of which is mediated by “internal” and “external” factors through a number of basic mechanisms, such as inflammation, oxidative stress, and a decrease in the activity of defense systems, the use of multipotent mesenchymal stem cells can be attributed to the most comprehensive therapeutic and preventive approach. Or stromal cells (MSCs) to rejuvenate aging skin. The article discusses domestic and foreign works that reflect the issues of the influence of mesenchymal stem cells on the processes of skin rejuvenation, taken from adipose tissue, including the stromal-vascular fraction, bone marrow, amniotic membranes and umbilical cord blood. Common for all types of MSCs on aging skin was: anti-inflammatory action, antioxidant, stimulation of the synthesis of elastic fibers in the surface layer of the

dermis, ordering of the network of collagen and reticular fibers, complete regeneration of the components of the elastic matrix of the dermis, including oxytalan, elauin and elastin fibrillar networks. According to a preliminary comparison, the use of adipose tissue MSCs (MSC-AT) is more common, which is associated with a more accessible method for their isolation, and, consequently, a large volume of the resulting cell product. The paracrine effects of the secretome, as well as an additional active pool of cells of the stromal-vascular fraction (SVF), make MSC-AT promising in regenerative therapy and skin rejuvenation.

Keywords: skin aging, skin rejuvenation, mesenchymal stem cells, stromal cells, secretion of mesenchymal stem cells.

Введение. Кожа является органом, который поддерживает различные гомеостатические процессы в организме и выступает в качестве первого защитного барьера от внешних воздействий окружающей среды. Так же кожа легко подвергается воздействию процессов внутреннего старения, претерпевая фенотипические и функциональные изменения в клеточных и внеклеточных компонентах. Старение кожи – неизбежный биологический процесс, сопровождающийся снижением регенеративной способности, потерей эластичности дермы, нарушением ее функции, повышением риска онкологических заболеваний [19, 40].

Гистологически, старение кожи приводит к изменению архитектуры и морфологии эпидермиса, уменьшению тучных клеток и фибробластов дермы, снижению выработки коллагена, истончению эпидермиса и уменьшению сосудистой сети дермы [6, 14, 16, 22].

Патогенетические механизмы старения кожи рассматриваются, как генетически запрограммированные процессы прогрессирующего укорочения теломер, следствием которых является пролиферативное старение клеток и *p53*-индуцируемый апоптоз. *Эпигенетические факторы* (рис.) характеризуются широкой вариабельностью – усиленным образованием свободных радикалов – *активных форм кислорода* (АФК), накоплением мутаций митохондриальной ДНК, *ультрафиолетовым* (УФ) излучением (фото-старение кожи), воспалением и гормональными изменениями.

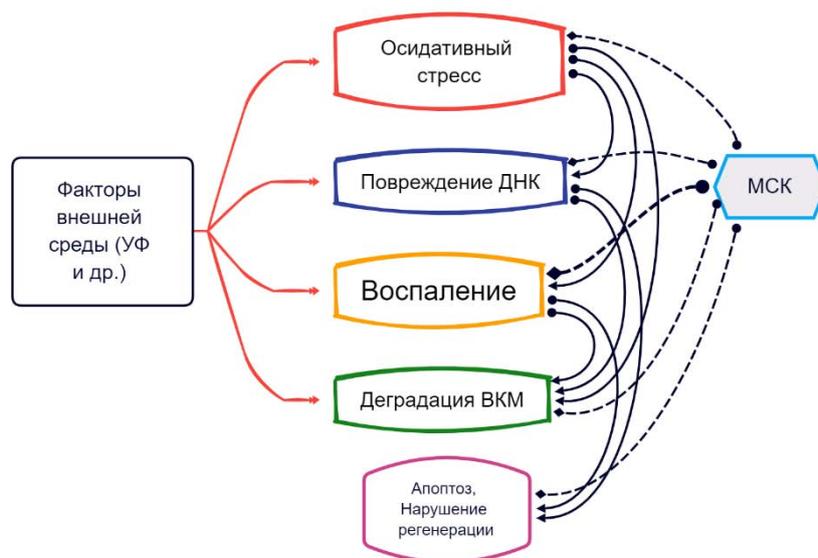


Рис. Схематическое изображение основных механизмов старения кожи под воздействием факторов среды, а также эффектов МСК на старение.

(●→ прямые влияния; ●---◆ обратные, ингибирующие влияния)

Описаны и другие факторы, которые, вместе или по отдельности, могут ускорить старение кожи [4, 6, 12, 25]. В ряде работ показано, что укорочение длины теломер опосредуется воспалением и активацией свободнорадикального окисления, что провоцируется курением, длительным стрессом и ожирением. Из сигнальных механизмов можно отметить снижение свободных эстрогенов в плазме крови, что напрямую связано со снижением выработки коллагена дермы и потерей эластичности кожи [1, 24, 32, 34].

Большинство из имеющихся в настоящее время средств, несмотря на их разнообразие, воздействует лишь на один или несколько механизмов и не являются патогенетическими, вследствие чего их терапевтическая эффективность менее чем удовлетворительна. Учитывая, что «внутренние» и «внешние» факторы прогрессирования старения кожи опосредуют этот эффект через ряд основных механизмов, таких как воспаление, оксидативный стресс, снижение активности защитных систем, то к наиболее комплексно действующему терапевтическому и профилактическому подходу можно уверенно отнести при-

менение различных мультипотентных *мезенхимальных стволовых или стромальных клеток* (МСК) для омоложения стареющей кожи.

Проведен анализ современных подходов и методов омоложения или профилактики старения кожи с применением *постнатальных прогениторных клеток*, на примере *мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани* (МСК-ЖТ), включая *стромально-васкулярную фракцию* (СВФ), *МСК костного мозга* (МСК-КТ), *МСК амниотических мембран* (МСК-АМ) и *пуповинной крови* (МСК-ПК).

Свойства и эффекты МСК. МСК представляют собой редкие мультипотентные стволовые клетки мезенхимального происхождения, выделяемые, из большинства типов тканей человека, включая костный мозг, жировую ткань, пуповинную кровь и дерму путем идентификации со специфическими поверхностными маркерами. Клиническое применение МСК основано на их уникальных свойствах, включая секрецию трофических факторов и их проангиогенную, противовоспалительную, иммуномодулирующую и антиоксидантную активность [20, 27].

Комитет по мезенхимальным и тканевым стволовым клеткам Международного общества клеточной терапии в 2006 г. установил следующие идентификационные характеристики МСК человека: (a) прилипающие к пластику клетки при сохранении в стандартных условиях культивирования; (b) экспрессия *CD105*, *CD73* и *CD90* и отсутствие экспрессии поверхностных молекул *CD45*, *CD34*, *CD14* или *CD11b*, *CD79a* или *CD19* и *HLA-DR*; и (c) – способность дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro* [35].

Кроме того, МСК считаются иммунопривилегированными клетками, поскольку они не экспрессируют, либо экспрессируют низкий уровень главного комплекса гистосовместимости II, у них не определяются костимулирующие молекулы, такие как *CD86*, *CD40* или *CD80* [9].

Многочисленные доклинические исследования показали, что МСК оказывают терапевтическое действие при различных клинических состояниях, вероятно, благодаря мезодермальному происхождению. То есть они играют центральную роль в контроле множества межклеточных сигналов (рис.) противовоспалительного, регенеративного, ангиогенного, антифибротического, антиоксидантного стрессового действия антиапоптотического, противоопухолевого или антимикробного типа. Эта концепция заставляет вернуться к происхождению естественных физиологических процессов в качестве отправной точки для понимания эволюции терапии МСК в области регенеративной медицины. Тем не менее, признаны некоторые ограничения применения МСК в клеточной терапии, такие как вопросы безопасности, сложности в процессе подготовки их для применения в терапевтических целях и высокая экономическая стоимость [13].

Некоторые исследования показывают, что скорость приживления МСК и количество новообразованных клеток после их трансплантации слишком низки, чтобы объяснить положительный эффект, вызываемый ими. Однако известно, что МСК секретируют широкий спектр биологически активных факторов, таких как факторы роста, цитокины, активные липиды или внеклеточные микровезикулы, которые вносят решающий вклад в регенерацию тканей [3, 28]. Вследствие этого, в качестве основного механизма регенеративного действия на различные типы клеток как паренхиматозных, так и мезенхимальных клеток, была предложена паракринная передача сигналов МСК [5]. Эти механизмы включают последовательные процессы регенерации тканей, такие как, миграция клеток, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект, ускоренная реэпителизация, улучшение продукции *внеклеточного матрикса* (ВКМ) и ремоделирование кожи. Среди факторов, ответственных за эти реакции, – воспалительные белки (*IL-1*, -6, -8–11, -13; *PGE2*, *MCP-1*), факторы роста (*EGF*, *KGF*, *TGF-β*, *HGF*, *FGF*, *GF-1*, *BDNF*, *NGF-3*, *I G-CSF*, *GM-CSF* и *PGE2*) и белки ВКМ (ММП-1, -2, -3, -7; *TIPM-1* у 2, *ICAM*, коллагены, ламинин, эластин и декорин) [2, 21, 36]. Усиление ангиогенеза было предложено в качестве одного из основных механизмов регенеративного эффекта МСК за счет их паракринного действия. При соответствующей стимуляции роста и пролиферации структур тканей, это требует образования новых кровеносных сосудов, что является фундаментальным процессом доставки кислорода, питательных веществ, и факторов роста к поврежденным тканям. МСК секретируют молекулярные факторы, усиливающие пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, такие как *VEGF*, *PDGF*, *ANG-1* у 2, *EGF*, *FGF*, *TGF-β1*, *TGF-α*, *MCP-1*, *CXCL5*. Вместе с этим, известно, что соответствующие определенной тканевой нише МСК – обладают своим набором дифференцировочного и сигнального потенциала.

Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани – МСК-ЖТ. Адипоциты и их предшественники являются высокоактивными клетками с паракринными и аутокринными способностями. МСК-ЖТ привлекают внимание в терапии старения кожи из-за их способности к эффективной реэпителизации и секреции ряда факторов роста, необходимых для регенерации кожи [15, 21]. В своих исследованиях *Charles-de-Sá* с соавт. (2015) наблюдали гистологические и структурные изменения в стареющей коже лица после инъекции МСК-ЖТ (*CD105* + *CD90* + *CD73* + *CD146* + *CD141* / *CD45* - / *CD34*), собранных из жира, полученного в ходе липосакции и рекультивированных до необходимого количества. Лечение МСК-ЖТ вызывало увеличение эластических волокон в поверхностном слое дермы и модифицировало сети коллагеновых и ретикулярных волокон, которые становились более упорядоченными

ми. Впоследствии было обнаружено, что в коже с УФ-старением, лечение, опосредованное МСК-ЖТ, успешно обращало вспять ингибирование молекул-предшественников, участвующих в неозластиногенезе, что приводило к ремоделированию солнечного эластина [8] за счет полной регенерации компонентов эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети. Кроме того, были лизированы и заменены сетью типично полимеризованных эластических волокон аномальные отложения эластина в более глубоких слоях дермы. Предположительно, это было вызвано активацией *катепсина К*, который обеспечивает репаративные и гиперпластические процессы. В дополнение к этому СВФ жировой ткани стимулирует секрецию коллагена I, II, III и V, окситалана и эластина. Восстановление волокон внеклеточного матрикса повышает эластичность и уменьшает дряблость и атрофию кожи [33].

Анализ влияния МСК-ЖТ *in vitro* показал повышение активности фибробластов и защиту от старения, вызванного УФ. Активированные в фибробластах, *Wnt/β-катенин*, *PI3K/Akt*, инсулиноподобный фактор роста, *IL-1* и *TNF-α*, способствуют секреции белков внеклеточного матрикса, в основном коллагена типа I и III [10]. МСК-ЖТ секретируют антиоксиданты и цитокины, нейтрализующие действие первичных индикаторов повреждения кожи: УФ-излучение и АФК [10, 38]. АФК способствуют воспалению, повреждению клеточной мембраны, а также изменениям в ДНК, РНК и белках ВКМ. МСК-ЖТ секретируют факторы роста, в том числе *фактор роста гепатоцитов* (ФРГ), которые защищают клетки от окислительных клеток. *Интерлейкин-6* (ИЛ-6) снижает окислительный стресс за счет активации активатора транскрипции 3, *ядерного фактора 2* (ЯФ2) и *супероксидативной дисмутазы* (СОД). ЯФ2 подавляет *NOX1* и *NOX4*, ответственные за перекисное окисление липидов. Они также секретируют *глутатионпероксидазу* (ГП), СОД и каталазу для усиления антиоксидантной реакции, а также ингибируют секрецию *миелопероксидазы* (МПО) [29]. В модели крысы стволовые клетки подавляли активность свободных радикалов в ДНК. Они ингибируют гипоксию и апоптоз, активируя *Bcl-2*. УФ излучение деактивируется за счет подавления митоген-активируемых протеинкиназ и ядерного фактора *каппа В NF-κB* [38].

Наряду с УФ облучением, вызывающим воспалительные и пероксидационные изменения в коже, деградацию структур дермы поддерживают активируемые этими факторами матриксные металлопротеиназы: коллагеназы, ММП-1; желатиназы, ММП-2; стромелизины, ММП-3, ММП-9, ММП-11 и ММП-13 [30, 31]. Отмечено, что МСК-ЖТ могут повышать миграционную активность *дермальных фибробластов человека* (ДФЧ), подвергшихся облучению УФ-излучением, и подавлять в них сверхэкспрессию ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ММП-13. Синтезируемые МСК-ЖТ факторы – ингибитор металлопротеиназы (ИМП)-1 и *TGF-β1* являются важными факторами, способствующими подавлению ММП, после воздействия УФ и синтезу ЕСМ в ДФЧ [10, 11].

Эффективным оказалось применение *внеклеточных везикул* МСК-ЖТ (ВВ-МСК-ЖТ) в антивозрастной терапии, которые имеют ряд преимуществ перед клеточной терапией и проблемами с их безопасностью. ВВ-МСК-ЖТ обладают потенциалом против фотостарения, что было изучено на модели подкожных инъекций фотостареющим мышам [39]. Лечение привело к уменьшению морщин на коже и стимулированию пролиферации клеток эпидермиса. Кроме того, была снижена инфильтрация макрофагами и производство АФК, что ингибировало активацию металлопротеиназ и деградацию коллагена. В модели на карликовых свиньях, которым внутривенно вводили ВВ-МСК-ЖТ, содержащим целый ряд факторов роста и неангиогенеза (*VEGF, PDGF, bFGF, KGF, TGF-1* и др.) вестерн-блоттинг анализ показал повышенную экспрессию дермального коллагена и улучшение морфологии стареющей кожи [26], подобные результаты были достигнуты также в исследованиях на коже людей.

Старение кожи также проявляется гиперпигментацией. Эти изменения представляют собой приобретенные пигментные поражения с повышенной концентрацией меланина в коже, которые в основном проявляются у женщин. Факторы риска включают воздействие УФ-излучения, гормональные изменения и генетическую предрасположенность. Аккумуляция УФ-излучения вызывает воспаление, а также стимулирует меланогенез и ангиогенез [23]. Гиперпигментация обусловлена не только накоплением меланина, но и возникает из-за патологически расширенных сосудов. Было показано, что МСК-ЖТ секретируют *TGF-β1*, который является супрессором тирозиназы – фермента, необходимого для синтеза меланина.

Влияние мезенхимальных стволовых клетки, полученных из амниотических мембран, на кожу (МСК-АМ). МСК-АМ также приобрели популярность в качестве средства для уменьшения фотостарения из-за их обилия, легкости получения, факторов роста и цитокинов. *Prakoeswa CRS et al.* использовали среду, кондиционированную МСК-АМ, для лечения пациентов с фотостарением, а микроиглы использовали для улучшения проникновения среды [29].

Проявления клинического фотостарения (поры, морщины, точечная поляризация, точечное УФ-излучение и тон кожи) уменьшились в группах лечения, что наблюдалось с помощью системы анализа поверхности кожи «Janus». Было показано, что МСК-АМ улучшают пролиферацию и миграцию дермальных фибробластов и эпидермальных кератиноцитов, а также увеличивают синтез коллагена.

Влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга человека (МСК-КМ), на кожу. В исследовании, проведенном *Liu et al.* в 2017 году, влияние МСК-КМ на старение кожи

было проанализировано на моделях мышей, подвергшихся старению, вызванному *D*-галактозой [19]. *D*-галактоза представляет собой моносахаридный сахар, который, как известно, вызывает митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс в клетках. Лечение МСК-КМ привело к снижению антиоксидантной активности, о чем свидетельствует снижение содержания *малонового диальдегида* (МДА), который образуется в результате деградации полиненасыщенных липидов с помощью *ROS*, вызывая пероксидативное повреждение тканей. Кроме того, активность СОД увеличилась, что свидетельствует об улучшении дисмутации супероксидных радикалов до перекиси водорода и кислорода. Наконец, содержание *глутатион-пероксидазы* (ГПО) также увеличилось, что привело к лучшему восстановлению перекиси водорода до воды, тем самым предотвращая перекисное окисление липидов.

Применение МСК-КМ у безволосых мышей (*Nude*-линии) значительно снижало индуцированную УФ-облучением экспрессию матриксной металлопротеиназы-1 и увеличивало синтез проколлагена дозозависимым образом [18]. Исследования показали, что МСК-КМ активировали процессы восстановления кожных повреждений и приводили к сглаживанию морщин, благодаря эффекту регидратации кожи.

Влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповинной крови человека (МСК-ПК), на кожу. МСК-ПК известны своей быстрой пролиферацией и иммуномодулирующей способностью, а также легкостью выделения, в отличие от типичных взрослых МСК. Эти клетки также были мишенью для антивозрастных исследований кожи. *Kim YJ* и др. (2018) обнаружили, что кондиционированная среда МСК-ПК содержит несколько факторов роста, таких как *EGF*, *bFGF*, *TGF-β*, *PDGF*, *фактор роста гепатоцитов (HGF)*, коллаген типа 1 и фактор омоложения, называемый *фактором дифференцировки роста 11 (GDF-11)* [17].

Кроме того, крем на основе среды, кондиционированной МСК-ПК, использовали *in vivo* и анализировали его влияние на плотность дермы и морщины у человека. После ежедневного лечения в течение четырех недель оценка с помощью цифровых микрозеркальных устройств показала, что плотность кожи улучшилась на 2,46%, а морщины вокруг глаз уменьшились.

Разновидностью применения МСК-ПК в омоложении кожи является использование внеклеточных везикул ВВ, полученных из МСК-ПК [37]. Сконструированные ВВ были получены ультразвуковым методом и проявили себя аналогично функциям естественно секретируемых ВВ и способствовали пролиферации и миграции фибробластов *in vitro*. Они также увеличивали экспрессию белков, участвующих в поддержании внеклеточного матрикса, таких как коллаген, эластин и фибронектин, и ингибировали экспрессию ММП-1 и ММП-3.

Закключение. Терапия на основе МСК становится многообещающим методом, влияющим на процессы омоложения. Их легкое и удобное выделение, обширный потенциал пролиферации и способность к дифференцировке, а также отсутствие значительной иммуногенности делают МСК привлекательными терапевтическими агентами. Основными воздействиями МСК на стареющую кожу, напрямую или опосредованно паракринными влияниями, было: увеличение эластических волокон в поверхностном слое дермы, упорядочение сети коллагеновых и ретикулярных волокон, выраженная регенерация солнечного эластола в фотостареющей коже, полная регенерации компонентов эластического матрикса дермы, включая окситалановые, элауниновые и эластиновые фибриллярные сети. Наряду с преимуществами есть и некоторые ограничения. Имеется сложность сопоставления действия МСК, полученных из разных источников на процессы омоложения. Системы сбора стволовых клеток, как и методы воздействия, различаются между собой, что влияет на жизнеспособность стволовых клеток. Однако, по предварительному сравнению, более распространенным является применение МСК-ЖТ, чем МСК-КМ и из других источников, что связано с более доступной методикой выделения МСК-ЖТ, а, следовательно, большим объемом получаемого клеточного продукта. Обширный спектр паракринных эффектов секретомы, а также, дополнительный активный пул клеток СВФ делает МСК-ЖТ перспективными в регенеративной терапии и омоложении кожи.

Литература

1. Чибирова Т.Т., Мерденова Л.А. Основные патофизиологические механизмы внешнего и внутреннего старения кожи // Современные вопросы биомедицины. 2021. Т. 5, № 4(17). С. 101–105. DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_23.
2. Ahangar P., Mills S.J., Cowin A.J. Mesenchymal stem cell secretome as an emerging cell-free alternative for improving wound repair // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, №19. P. 7038.
3. Bellei B., Migliano E., Picardo M. Research update of adipose tissue-based therapies in regenerative dermatology // Stem Cell Rev Rep. 2022. Vol. 18, №6. P. 1956–1973. DOI: 10.1007/s12015-022-10328-w.
4. Bhatia-Dey N., Kanherkar R.R., Stair S.E., Makarev E.O., Csoka A.B. Cellular Senescence as the Causal Nexus of Aging // Front Genet. 2016. Vol. 7. P. 13. DOI: 10.3389/fgene.2016.00013.

5. Bluguermann C., Wu L., Petrigliano F., McAllister D., Miriuka S., Evseenko D.A. Novel aspects of parenchymal-mesenchymal interactions: from cell types to molecules and beyond // *Cell Biochem Funct.* 2013. Vol. 31, №4. P. 271–280. DOI: 10.1002/cbf.2950.
6. Boismal F., Serror K., Dobos G., Zuelgaray E. Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies // *Med Sci.* 2020. Vol. 36, №12. P. 1163–1172. DOI: 10.1051/medsci/2020232.
7. Charles-de-Sá L., Gontijo-de-Amorim N.F., Maeda Takiya C., Borojevic R., Benati D., Bernardi P., Sbarbati A., Rigotti G. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells // *Plast Reconstr Surg.* 2015. Vol. 135, №4. P. 999–1009. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001123.
8. Charles-de-Sá L., Gontijo-de-Amorim N.F., Rigotti G., Sbarbati A., Bernardi P., Benati D., Bizon Vieira Carias R., Maeda Takiya C. Photoaged Skin Therapy with Adipose-Derived Stem Cells // *Borojevic Plast Reconstr Surg.* 2020. Vol. 145, №6. P. 1037–1049. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006867
9. Chen P.M., Yen M.L., Liu K.J. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells // *Biomed Sci.* 2011. P. 49. DOI.org/10.1186/1423-0127-18-49
10. Chen S., He Z., Xu J. Application of adipose-derived stem cells in photoaging: basic science and literature review // *Stem Cell Res Ther.* 2020. Vol. 11, №1. P. 491. DOI: 10.1186/s13287-020-01994-z.
11. Choi J.S., Cho W.L., Choi Y.J., Kim J.D., Park H.A., Kim S.Y., Park J.H., Jo D.G., Cho Y.W. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles // *J Extracell Vesicles.* 2019. Vol. 8, №1. P. 1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
12. Cui H., Kong Y., Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging // *J Signal Transduct.* 2012. №1. P. 646354. DOI: 10.1155/2012/646354
13. Fernández-Francos S., Eiro N., Costa L.A., Escudero-Cernuda S., Fernández-Sánchez M.L., Vizoso F.J. Mesenchymal Stem Cells as a Cornerstone in a Galaxy of Intercellular Signals: Basis for a New Era of Medicine // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, №7. P. 3576. DOI: 10.3390/ijms22073576
14. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A., Makrantonaki E. Skin anti-aging strategies // *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 4, № 3. P. 308–319. DOI: 10.4161/derm.22804.
15. Gaur M., Dobke M., Lunyak V.V. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, №1. P. 208. DOI: 10.3390/ijms18010208.
16. Hwang K.A., Yi B.R., Choi K.C. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations // *Lab Anim Res.* 2011. Vol. 27(1). P. 1–8. DOI: 10.5625/lar.2011.27.1.1
17. Kim Y.J., Seo D.H., Lee S.H., An G.H., Ahn H.J., Kwon D., Seo K.W. Conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells stimulate rejuvenation function in human skin // *Kang Biochem Biophys Rep.* 2018. Vol. 16. P. 102. DOI: 10.1016/j.bbrep.2018.10.007
18. Kwon T.R., Oh C.T., Choi E.J., Kim S.R., Jang Y.J., Ko E.J., Yoo K.H., Kim B.J. Conditioned medium from human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes skin moisturization and effacement of wrinkles in UVB-irradiated SKH-1 hairless mice // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016. Vol. 32, №3. P. 120–128. DOI: 10.1111/phpp.12224.
19. Liu Z., Hu G., Luo X., Yin B., Shu B., Guan J., Jia C. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats // *Biomedical Reports.* 2017. Vol. 6, №3. P. 279–284. DOI: org/10.3892/br.2017.842.
20. Madrigal M., Rao K.S., Riordan N.H. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods // *J Transl Med.* 2014. P. 260. DOI: 10.1186/s12967-014-0260-8.
21. Mazini L., Rochette L., Malka G. Growth Differentiation Factor 11 (GDF11)/Transforming Growth Factor- β (TGF- β)/Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Balance: A Complicated Partnership in Skin Rejuvenation // *J. Embryol. Stem Cell Res.* 2019. № 3. P. 000122.
22. Mazini L., Rochette L., Admou B., Amal S., Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol.21, № 4. P. 1306. DOI: 10.3390/ijms21041306.
23. McKesey J., Tovar-Garza A., Pandya A.J. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review // *Am J Clin Dermatol.* 2020. Vol. 21, №2. P. 173–225. DOI: 10.1007/s40257-019-00488-w.
24. Mohtadi E.I., Whitehead K., Dempsey-Hibbert N., Belboul A., Ashworth J. Estrogen deficiency - a central paradigm in age-related impaired healing? // *EXCLI J.* 2021. №11. P. 99–116. DOI: 10.17179/excli2020-3210
25. Panich U., Sittithumcharee G., Rathviboon N., Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging // *Stem Cells Int.* 2016. №1. P. 7370642. DOI: 10.1155/2016/7370642.
26. Park B.S., Jang K.A., Sung J.H., Park J.S., Kwon Y.H., Kim K.J. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging // *Kim Dermatol Surg.* 2008. Vol. 10. P. 1323–1326. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x.

27. Park S., Jung S.-C. New Sources, Differentiation, and Therapeutic Uses of Mesenchymal // *Stem Cells. Int. J. Mol. Sci.* 2021. №22. P. 5288. doi.org/10.3390/ijms22105288.
28. Park S.R., Kim J.W., Jun H.S., Roh J.Y., Lee H.Y. Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing // *Hong Mol Ther.* 2018. Vol. 26. № 2. P. 606–617. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.09.023
29. Prakoeswa C.R.S., Pratiwi F.D., Herwanto N., Citrashanty I., Indramaya D.M., Murtiastutik D., Sukanto H., Rantam F.A. The effects of amniotic membrane stem cell-conditioned medium on photoaging // *J Dermatolog Treat.* 2019. Vol. 30, №5. P. 478–485. DOI: 10.1080/09546634.2018. 1530438.
30. Quan T., Little E., Quan H., Qin Z., Voorhees J.J., Fisher G.J. Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: Impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function // *J. Investig. Dermatol.* 2013. Vol. 133. P. 1362–1366. DOI: 10.1038/jid.2012.509.
31. Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y., Na J.I., Huh C.H., Choi H.R. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches // *Park Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20. №9. P. 21–26. DOI: 10.3390/ijms20092126.
32. Shu Y.Y., Maibach H.I. Estrogen and skin: therapeutic options // *Am J Clin Dermatol.* 2011. Vol. 12. №5. P. 297–311. DOI: 10.2165/11589180-000000000-00000.
33. Suh Pham A., Cress M.J., Pincelli T., TerKonda S.P., Bruce A.J., Zubair A.C., Wolfram J. Adipose-derived cellular and cell-derived regenerative therapies in dermatology and aesthetic rejuvenation // *Shapiro Ageing Res Rev.* 2019. Vol. 54. P. 100933. DOI: 10.1016/j.arr.2019. 100933.
34. Thornton M.J. Estrogens and aging skin // *Dermatoendocrinol.* 2013. Vol. 5, №2. P. 264–270. DOI: 10.4161/derm.23872.
35. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J.M., Leblanc K., Martin I., Nolte J., Phinney D.G., Sensebe L. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature // *Cytotherapy.* 2019. P. 1019–1024. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
36. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, №19. P. 7038. DOI: 10.3390/ijms18091852.
37. Wang L., Abhang K.K., Wen Y., Chen Y., Xue F., Wang G., Tong J., Zhu C., He X., Wan Y. Preparation of Engineered Extracellular Vesicles Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells with Ultrasonication for Skin Rejuvenation // *ACS Omega.* 2019. Vol. 4, №27. P. 22638–22645. DOI: 10.1021/acsomega.9b03561.
38. Xiong S. An Overview of Principles and New Techniques for Facial Fat Grafting // *Clin Plast Surg.* 2020. Vol. 47, №1. P. 7–17. DOI: 10.1016/j.cps.2019.08.001.
39. Xu P. Extracellular vesicles from adipose-derived stem cells ameliorate ultraviolet B-induced skin photoaging by attenuating reactive oxygen species production and inflammation // *Stem Cell Res Ther.* 2020. Vol. 11. P. 264. DOI:10.1186/s13287-020-01777-6.
40. Zhang S. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside // *Cell Transplant.* 2018. Vol. 27, № 5. P. 729–738. DOI: org/10.1177/0963689717725755.

References

1. Chibirova T.T., Merdenova L.A. Osnovnye patofiziologicheskie mehanizmy vneshnego i vnutrennego starenija kozhi [The main pathophysiological mechanisms of external and internal skin aging]. *Sovremennye voprosy biomeditsiny.* 2021;5(17):101-5. DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_23. Russian.
2. Ahangar P, Mills SJ, Cowin AJ. Mesenchymal stem cell secretome as an emerging cell-free alternative for improving wound repair. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(19):7038.
3. Bellei B, Migliano E, Picardo M. Research update of adipose tissue-based therapies in regenerative dermatology. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(6):1956-73. DOI: 10.1007/s12015-022-10328-w.
4. Bhatia-Dey N, Kanherkar RR, Stair SE, Makarev EO, Csoka AB. Cellular Senescence as the Causal Nexus of Aging. *Front Genet.* 2016;7:13. DOI: 10.3389/fgene.2016.00013.
5. Bluguermann C, Wu L, Petrigliano F, McAllister D, Miriuka S, Evseenko DA. Novel aspects of parenchymal-mesenchymal interactions: from cell types to molecules and beyond. *Cell Biochem Funct.* 2013; 31(4): 271-80. DOI: 10.1002/cbf.2950.
6. Boismal F, Serrero K, Dobos G, Zuelgaray E. Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies. *Med Sci.* 2020;36(12):1163-72. DOI: 10.1051/medsci/2020232.
7. Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Maeda Takiya C, Borojevic R, Benati D, Bernardi P, Sbarbati A, Rigotti G. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(4):999-1009. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001123.

8. Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Rigotti G, Sbarbati A, Bernardi P, Benati D, Bizon Vieira Carias R, Maeda Takiya C. Photoaged Skin Therapy with Adipose-Derived Stem Cells. *Borojevic Plast Reconstr Surg.* 2020;145(6):1037-49. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006867
9. Chen PM, Yen M, Liu KJ. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *Biomed Sci.* 2011;49. DOI.org/10.1186/1423-0127-18-49
10. Chen S, He Z, Xu J. Application of adipose-derived stem cells in photoaging: basic science and literature review. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):491. DOI: 10.1186/s13287-020-01994-z.
11. Choi JS, Cho WL, Choi YJ, Kim JD, Park HA, Kim SY, Park JH, Jo DG, Cho YW. Functional recovery in photo-damaged human dermal fibroblasts by human adipose-derived stem cell extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2019;8(1):1565885. DOI: 10.1080/20013078.2019.1565885.
12. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012;1:646354. DOI: 10.1155/2012/646354
13. Fernández-Francos S, Eiro N, Costa LA, Escudero-Cernuda S, Fernández-Sánchez ML, Vizoso FJ. Mesenchymal Stem Cells as a Cornerstone in a Galaxy of Intercellular Signals: Basis for a New Era of Medicine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3576. DOI: 10.3390/ijms22073576
14. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):308-19. DOI: 10.4161/derm.22804.
15. Gaur M, Dobke M, Lunyak VV. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):208. DOI: 10.3390/ijms18010208.
16. Hwang KA, Yi BR, Choi KC. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Lab Anim Res.* 2011;27(1):1-8. DOI: 10.5625/lar.2011.27.1.1
17. Kim YJ, Seo DH, Lee SH, An GH, Ahn HJ, Kwon D, Seo KW. Conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells stimulate rejuvenation function in human skin. *Kang Biochem Biophys Rep.* 2018;16:102. DOI: 10.1016/j.bbrep.2018.10.007
18. Kwon TR, Oh CT, Choi EJ, Kim SR, Jang YJ, Ko EJ, Yoo KH, Kim BJ. Conditioned medium from human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes skin moisturization and effacement of wrinkles in UVB-irradiated SKH-1 hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32(3):120-8. DOI: 10.1111/phpp.12224.
19. Liu Z, Hu G, Luo X, Yin B, Shu B, Guan J, Jia C. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats. *Biomedical Reports.* 2017;6(3):279-84. DOI: org/10.3892/br.2017.842.
20. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med.* 2014;260. DOI: 10.1186/s12967-014-0260-8.
21. Mazini L, Rochette L, Malka G. Growth Differentiation Factor 11 (GDF11)/Transforming Growth Factor- β (TGF- β)/Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Balance: A Complicated Partnership in Skin Rejuvenation. *J. Embryol. Stem Cell Res.* 2019;3:000122.
22. Mazini L, Rochette L, Admou B, Amal S, Malka G. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1306. DOI: 10.3390/ijms21041306.
23. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AJ. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):173-225. DOI: 10.1007/s40257-019-00488-w.
24. Mohtadi El, Whitehead K, Dempsey-Hibbert N, Belboul A, Ashworth J. Estrogen deficiency - a central paradigm in age-related impaired healing? *EXCLI J.* 2021;11:99-116. DOI: 10.17179/excli2020-3210
25. Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. *Stem Cells Int.* 2016;1:7370642. DOI: 10.1155/2016/7370642.
26. Park BS, Jang KA, Sung JH, Park JS, Kwon YH, Kim KJ. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Kim Dermatol Surg.* 2008;10:1323-6. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x.
27. Park S, Jung SC. New Sources, Differentiation, and Therapeutic Uses of Mesenchymal. *Stem Cells.* *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5288. doi.org/10.3390/ijms22105288.
28. Park SR, Kim JW, Jun HS, Roh JY, Lee HY. Stem Cell Secretome and Its Effect on Cellular Mechanisms Relevant to Wound Healing. *Hong Mol Ther.* 2018;26:606-17. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.09.023
29. Prakoeswa CRS, Pratiwi FD, Herwanto N, Citrashanty I, Indramaya DM, Murtiastutik D, Sukanto H, Rantam FA. The effects of amniotic membrane stem cell-conditioned medium on photoaging. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(5):478-85. DOI: 10.1080/09546634.2018. 1530438.
30. Quan T, Little E, Quan H, Qin Z, Voorhees JJ, Fisher GJ. Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: Impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function. *J. Investig. Dermatol.* 2013;133:1362-6. DOI: 10.1038/jid.2012.509.

31. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Park Int J Mol Sci.* 2019;20(9):21-6. DOI: 10.3390/ijms20092126.
32. Shu YY, Maibach HI. Estrogen and skin: therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(5):297-311. DOI: 10.2165/11589180-000000000-00000.
33. Suh Pham A, Cress MJ, Pincelli T, TerKonda SP, Bruce AJ, Zubair AC, Wolfram J. Adipose-derived cellular and cell-derived regenerative therapies in dermatology and aesthetic rejuvenation. *Shapiro Ageing Res Rev.* 2019;54:100933. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100933.
34. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(2):264-270. DOI: 10.4161/derm.23872.
35. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau JM, Leblanc K, Martin I, Nolta J, Phinney DG, Sensebe L. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy.* 2019;1019-24. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002.
36. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7038. DOI: 10.3390/ijms18091852.
37. Wang L, Abhang KK, Wen Y, Chen Y, Xue F, Wang G, Tong J, Zhu C, He X, Wan Y. Preparation of Engineered Extracellular Vesicles Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells with Ultrasonication for Skin Rejuvenation. *ACS Omega.* 2019;4(27):22638-45. DOI: 10.1021/acsomega.9b03561.
38. Xiong S. An Overview of Principles and New Techniques for Facial Fat Grafting. *Clin Plast Surg.* 2020;47(1):7-17. DOI: 10.1016/j.cps.2019.08.001.
39. Xu P. Extracellular vesicles from adipose-derived stem cells ameliorate ultraviolet B-induced skin photoaging by attenuating reactive oxygen species production and inflammation. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11:264. DOI:10.1186/s13287-020-01777-6.
40. Zhang S. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018;27(5):729-38. DOI: org/10.1177/0963689717725755.

Библиографическая ссылка:

Чибирова Т.Т., Кокаев Р.И. Перспективы применения мезенхимальных стромальных клеток, полученных из разных источников, в профилактике старения и омоложении кожи человека (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-6.pdf> (дата обращения: 30.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-6. EDN GDSNEO*

Bibliographic reference:

Chibirova TT, Kokaev RI. Perspektivy primeneniya mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok, poluchennyh iz raznyh istochnikov, v profilaktike starenija i omolozhenii kozhi cheloveka (obzornaja stat'ja) [Prospects for the application of mesenchymal stem cells obtained from different sources in prevention of aging and rejuvenation of human skin (review article)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Nov 30];6 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-6. EDN GDSNEO

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY