

## СТАРЕНИЕ КОЖИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИВОЗРАСТНОЙ ТЕРАПИИ



Сабилов Улуғбек Юсупхонувич, Ходжаева Нигора Бахромовна, Назарова Илона Игоревна  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

## ТЕРИНИНГ ҚАРИШИ: МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМЛАР ВА ҚАРИШГА ҚАРШИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР

Сабилов Улуғбек Юсупхонувич, Ходжаева Нигора Бахромовна, Назарова Илона Игоревна  
Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий – амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

## SKIN AGING: MOLECULAR MECHANISMS AND MODERN APPROACHES TO ANTI-AGING THERAPY

Sabirov Ulugbek Yusuphonovich, Khodjaeva Nigora Bakhromovna, Nazarova Ilona Igorevna  
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [info@dermatology.uz](mailto:info@dermatology.uz)

**Резюме.** Мақолада терининг қариши ва янгилалиши жараёнларида хужайра қаришининг аҳамияти, хужайра қаришининг патогенетик механизмлари ва гистологик жиҳатлари, қариш жараёнида терининг микроаллигланиши ва маҳаллий иммун жавобнинг бузилиши, шунингдек замонавий диагностика усуллари ва қаришга қарши даволаш, ҳозирги вақтда қўлланиладиган ва юқори самарадорликни кўрсатадиган замонавий диагностика ва қаришга қарши терапия усуллари тўғрисида долзарб маълумотлар келтирилган

**Калим сўзлар:** терининг қариши; хужайравий қарилик; фибробластлар; хужайрадан ташқари матрица; матрикс металлопротеиназа; микроаллигланиш, дермал ёшартириш, қаришга қарши усуллар.

**Abstract.** The article presents modern data on the role of cellular aging in the processes of skin aging and regeneration, highlights pathogenetic mechanisms and histological aspects of cell senescence, discusses the role of skin microinflammation and disturbance of local immune response in the aging process, as well as considers modern methods of diagnosis and anti-aging therapy, currently used and demonstrating high efficiency.

**Keywords:** skin aging; cellular senescence; fibroblasts; extracellular matrix; matrix metalloproteinase; microinflammation; dermal rejuvenation, anti-aging techniques.

**Введение.** Старение кожи, как и организма в целом, является актуальной и активно изучаемой проблемой современной дерматологии и косметологии, что отражено в многочисленных научных исследованиях и публикациях. Данный процесс можно представить как прогрессирующее нарушение равновесия между накоплением повреждений и механизмами устойчивости, которые постоянно восстанавливают эти повреждения. Старение кожи можно разделить на две категории: внутреннее и внешнее [5]. Внутреннее старение происходит с возрастом, обусловлено генетической предрасположенностью и характеризуется появлением мелких морщин и истончением эпидермиса [7]. Напротив, внешнее старение характеризуется глубокими морщинами, дряблостью кожи и гиперпигментацией, и в основном вызвано хроническим воздействием ультрафиолетовых лучей, загрязнением воздуха, курением, употреблением алкоголя, неправильным питанием и другими факторами [18]. Старение кожи, как и

старение всего организма, характеризуется постепенной потерей функций и способности к регенерации. Клинически старение кожи связано со снижением барьерной защиты, плохим заживлением ран, усилением воспаления, нарушением водного и теплового гомеостаза, а также подверженностью заболеваниям кожи, включая рак кожи [11]. Действительно, взаимосвязанные признаки старения всего организма, характеризующиеся прогрессирующей потерей физиологической целостности, включают нестабильность генома, истощение теломер, эпигенетические изменения, потерю протеостаза, нарушение чувствительности к питательным веществам, дисфункцию митохондрий, клеточное старение, истощение стволовых клеток и изменение межклеточной коммуникации [14] (рис. 1). В данном обзоре в первую очередь рассматривается роль клеточного старения в процессах старения и регенерации кожи. Независимо от типа старения, морщины и снижение эластичности являются типичными проявлениями

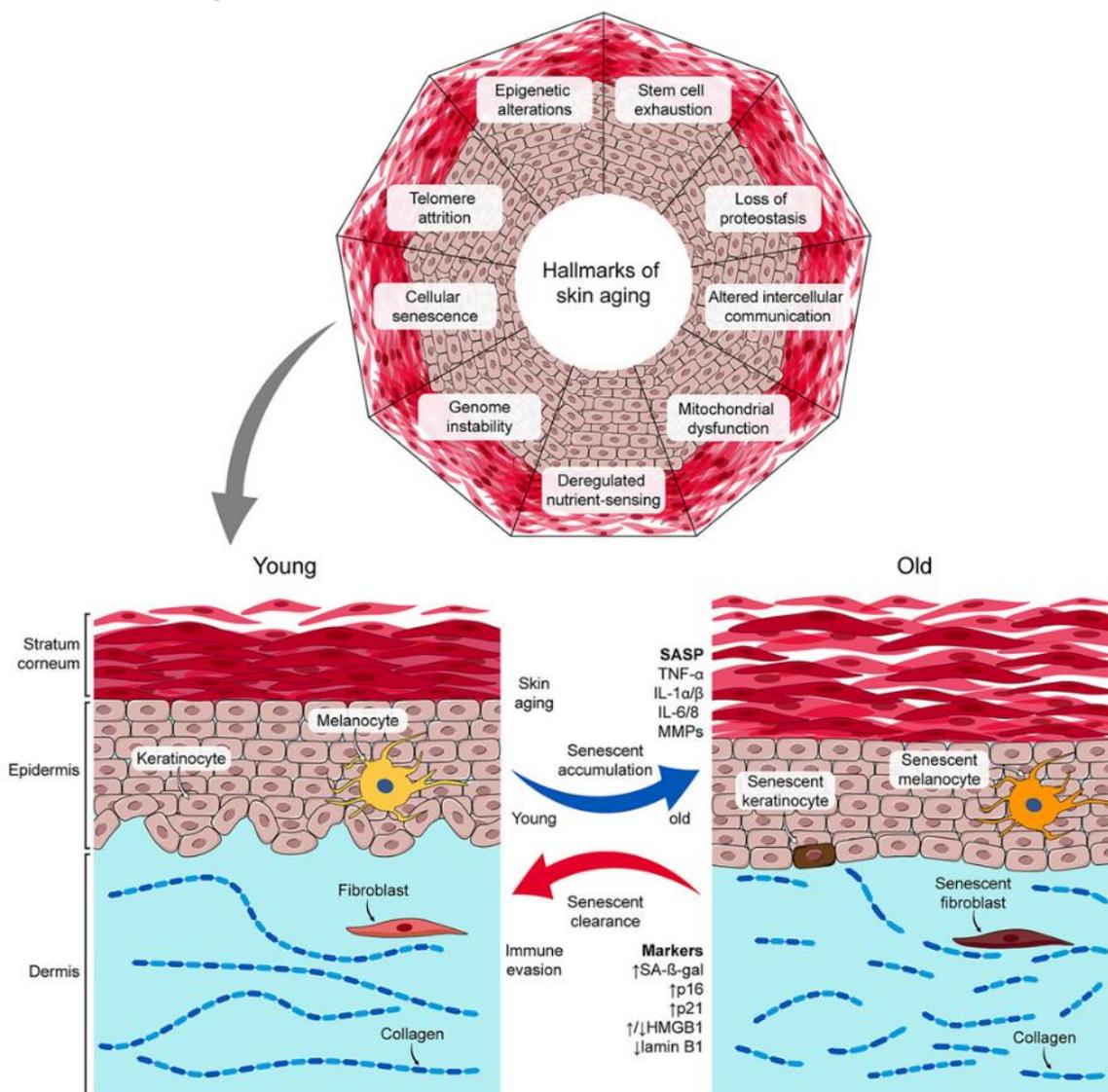
ми старения кожи, которое затрагивает все три слоя кожи: эпидермис, дерму и подкожно-жировую клетчатку, причем наиболее очевидна прогрессирующая атрофия дермы [37].

Эпидермис человека обладает врожденной способностью обновляться примерно каждые 40-56 дней, но с возрастом этот процесс замедляется [1,7]. Одним из основных механизмов атрофии дермы считается уменьшение количества внеклеточного матрикса (ВКМ), в частности коллагена в дерме. В возрастной коже снижается выработка коллагена и усиливается его деградация, что приводит к общему снижению количества коллагена [22]. Большинство антивозрастных средств направлены именно на то, чтобы обратить этот процесс вспять.

**Клеточное старение.** Клеточное старение — это, по сути, перманентное состояние остановки клеточного цикла, имеющее как благоприятные, так и пагубные последствия в процессе развития и старения организма. Леонард Хейк и Пол Мурхед первоначально выдвинули гипотезу о связи между старением и сенесценцией в 1961 году после того, как заметили

ограниченную пролиферативную способность у последовательно субкультивированных первичных фибробластов человека [19].

В то время как клеточная сенесценция играет эволюционно выгодную роль, способствуя ремоделированию тканей во время развития и после травм, она также может играть негативную роль в процессе старения, нарушая регенерацию тканей, вызывая воспаление и фиброз, а также способствуя росту опухолей [31]. Стареющие клетки демонстрируют обширные изменения в архитектуре хроматина и экспрессии генов в дополнение к остановке роста. Сенесценция-ассоциированный секреторный фенотип (SASP) является характерной особенностью сенесцентных клеток, которая может включать секрецию нескольких провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, протеаз, биоактивных липидов (брадикинины, церамидов, простаноидов), некодирующих нуклеотидов (например, микроРНК и митохондриальной ДНК) и других факторов [14,17,35].



**Рис. 1.** Признаки старения кожи. Иллюстрация накопления сенесцентных клеток в коже и соответствующего высвобождения фактора сенесценции, ассоциированного с секреторным фенотипом (SASP), в моделях молодой и старой кожи человека [14]

Портфолио SASP, включающий факторы, модулирующие пролиферацию и миграцию иммунных клеток, позволяет стареющим клеткам активировать, подавлять, модулировать и/или уклоняться от иммунной системы (см. рис. 1).

Действительно, различные типы клеточных стрессоров могут вызывать клеточное старение *in vitro*, однако выявление уникальных маркеров старения, особенно *in vivo*, все еще находится в стадии изучения. Поэтому в области трансляционной геронауки продолжается работа по определению фенотипа старения в конкретных тканях и выявлению новых путей терапевтического удаления стареющих клеток, имеющих непосредственное отношение к коже.

**Гистология старения кожи.** Кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки. Эпидермис, состоящий из множества типов клеток, включая кератиноциты, меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля, представляет собой слоистый сквамозный эпителий, подвергающийся постоянному обновлению [2]. Гистологически старение кожи приводит к истончению эпидермиса с утяжелением дермально-эпидермального соединения. Это проявляется в повышенной хрупкости кожи и снижении переноса питательных веществ между дермой и эпидермисом, что объясняется потерей площади поверхности дермально-эпидермального перехода. Кроме того, с возрастом снижается оборот эпидермальных клеток [8], что приводит к менее эффективной десквамации и снижению заживления ран.

Помимо эпидермиса, наиболее значительные ультраструктурные изменения с возрастом претерпевает дерма [15]. Дерма, разделенная на более поверхностную сосочковую дерму и более глубокую ретикулярную дерму, состоит из внеклеточного матрикса (ВКМ), который имеет решающее значение для поддержания структурной целостности кожи. Ухудшение состояния приводит к отделению дермы от эпидермиса, что приводит к дряблости кожи и снижению обновления эпидермальных стволовых клеток. Фибробласты, наиболее распространенные клетки дермы, депонируют коллаген и эластичные волокна ВКМ. В процессе старения количество и функции фибробластов синхронно уменьшаются [27]. Молодые дермальные фибробласты производят гликозаминогликаны и волокна ВКМ, включая эластин и коллаген I типа, которые составляют около 90 % ВКМ. С возрастом количество и диаметр коллагеновых волокон уменьшаются, а соотношение коллагена III типа к коллагену I типа увеличивается. Кроме того, старение кожи связано с фрагментацией дермального коллагена и эластина, что проявляется в снижении эластичности и тургора кожи. В совокупности эти возрастные ультраструктурные изменения обуславливают физические проявления старения кожи [3,16,42].

**Молекулярные биомаркеры старения кожи.** Маркеры клеточного старения в коже, включая ядерные маркеры и SASP, использовались для обнаружения стареющих клеток при старении и заболеваниях. Повышение или понижение уровня различных маркеров клеточного старения было использовано для характеристики бремени клеточного старения в коже. Увеличение SA- $\beta$ -галактозидазы широко применяется в качестве маркера клеточного старения [4]. Аналогич-

но, маркеры клеточного цикла p16INK4a и p21CIP1/WAF1 использовались для изучения стареющих фибробластов и меланоцитов в коже. Изменения уровня ламина B1 были признаны маркером раннего старения в различных тканях, включая кожу [6,12]. В частности, снижение уровня ламина B1 было обнаружено в дермальных фибробластах и кератиноцитах пожилых доноров, кератиноцитах в фотостареющей коже и меланоцитах в меланокитарных невусах. Также было показано, что сенильные фибробласты выделяют HMGB1 до развития SASP. С другой стороны, меланоциты и кератиноциты пожилых доноров выражали пониженное количество HMGB1. Кроме того, были разработаны многочисленные биомаркеры старения кожи, такие как теломерно-ассоциированные очаги [9,23].

**Эпидермальное старение: Роль кератиноцитов.** Кератиноциты являются наиболее многочисленными клетками эпидермиса и непосредственно участвуют в создании кожного барьера. По мере старения кожи происходит изменение морфологии кератиноцитов, что способствует истончению эпидермиса. Базальные кератиноциты становятся короче и крупнее, а корнеоциты, которые являются терминально дифференцированными кератиноцитами, также увеличиваются в размерах из-за снижения оборота эпидермиса [10]. Вопрос о том, могут ли кератиноциты приобретать фенотип старения, ставится под сомнение, учитывая их высокую пролиферативную активность. p16INK4a, маркер клеточного старения, был обнаружен в биоптатах кожи человека, подвергшейся солнечному воздействию [18,36]. Ткани кожи из фотозащищенных участков молодых и пожилых доноров показали, что p16INK4a-позитивные клетки были доминирующими меланоцитами, а не кератиноцитами в эпидермальном слое, что подчеркивает различия в фенотипах сенесценции при воздействии солнца. Однако маркеры стареющих клеток были обнаружены в кератиноцитах из актинических кератозов, поражений, связанных с УФ-излучением. В частности, актинический кератоз был связан с увеличением p16INK4a и уменьшением ламина B1 и HMGB1, а экспрессия p16INK4a была связана с развитием плоскоклеточной карциномы [13,39].

**Эпидермальное старение: Роль меланоцитов.** Меланоциты, или пигмент-продуцирующие клетки, происходящие из нервного гребня, находятся в пространственной близости от кератиноцитов в эпидермальном слое. Предполагается, что клеточная сенесценция может служить эволюционной защитой от злокачественной трансформации меланоцитов, поскольку пигментация является надежной защитой от меланомы [7]. Таким образом, накопление меланина в эпидермисе под действием  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона или холерного токсина может индуцировать старение меланоцитов через p16/CDK4/ pRB-путь [12,27,40]. Исследования также показали, что p16INK4a-позитивные меланоциты накапливаются в старческом эпидермисе человека. Была отмечена корреляция между увеличением количества p16INK4a-позитивных меланоцитов и фенотипами старения лица, такими как морщины, морфологические изменения эластичных волокон и дисфункциональные теломеры [5,7]. Кроме того, УФ-облученные меланоциты вступают в стадию преждевременного старения с пони-

женной регуляцией программ репарации ДНК, таких как гены пути эксцизионной репарации нуклеотидов, особенно гены, участвующие в распознавании повреждений ДНК (RAD23B, XPC, ERCC3, ERCC8 и RPA1) [20]. Более того, стареющие меланоциты могут приводить к нарушениям на тканевом уровне. p16-позитивные меланоциты индуцируют гамма-H2A-X очаги в соседних кератиноцитах, что указывает на дисфункцию теломер, а воздействие кондиционированной среды с меланоцитами старшего возраста приводит к повреждению теломер в фибробластах. Интересно, что очистка меланоцитов от стареющих клеток с помощью АВТ-737, ингибитора BCL-2, или MitoQ, антиоксиданта, направленного на митохондрии, ослабляла дисфункцию теломер. Однако при его удалении следует соблюдать осторожность, поскольку p16 выполняет функцию подавления или ограничения роста меланоцитарных невусов (родинок), а зародышевые мутации в p16 часто ассоциируются с диспластическими невусами и даже меланомами [9,21].

**Дермальное старение: Роль фибробластов.** В отличие от эпидермиса, состоящего из плотных кератиноцитов, дерма состоит в основном из ацеллюлярного компонента (ВКМ). Коллагеновые волокна являются основным компонентом ВКМ, составляя 75 % сухого веса кожи, и обеспечивают прочность на разрыв и эластичность. В человеческой коже коллаген I типа составляет 80-90 % от общего количества коллагена, III типа - 8-12 %, а V типа - <5 %. В норме коллагеновые пучки увеличиваются в размерах в глубине дермы [24].

Фибробласты, как наиболее многочисленный тип клеток, обитающих в дерме, в значительной степени определяют основные признаки старения кожи. Дермальные фибробласты, подвергнутые протоколам старения *in vitro*, накапливают двунитевые разрывы, окислительные повреждения ДНК, хромосомные и эпигенетические аномалии, укорачивание или окисление теломер и нарушение механизмов репарации ДНК [41]. Стареющие фибробласты имеют дефекты в синтезе, сворачивании и деградации белков, а также дефекты в посттрансляционных модификациях, таких как окисление и сшивание, которые влияют на белковый гомеостаз (количественные и качественные показатели клеточного протеома). Эти изменения приводят к тому, что в стареющих фибробластах появляются такие биомаркеры, как повышение уровня сенесценции-ассоциированной бета-галактозидазы (SA- $\beta$ -gal), p16INK4a и p21CIP1/WAF1 [7,12,28].

Действительно, стареющие фибробласты в коже могут вызывать негативные эффекты через различные механизмы. Вызванное ультрафиолетовым излучением старение кожи может изменять ВКМ, а также функции соседних клеток, повышая риск канцерогенеза. Например, цитокины IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в значительной степени секретируются стареющими клетками и, как сообщается, вызывают канцерогенез кожи.

Кроме того, секреция MMP в результате фотоповреждения приводит к деградации коллагена, эпителиально-мезенхимальной трансформации, ангиогенезу и воспалению. В культивируемых фибробластах ультрафиолет и/или сочетание UVA и UVB повышают уровень MMP -1 [25], что приводит к фенотипу старения кожи.

Также сообщалось, что в зависимости от возраста происходит старение человеческих фибробластов, о чем свидетельствует экспрессия p16INK4a и SA- $\beta$ -gal в биоптатах кожи доноров в возрастных группах 0-20 лет, 21-70 лет и 71-95 лет [3,18]. Анализ первичных дермальных фибробластов человека в нескольких моделях старения *in vitro*, включая УФ-облучение и ускоренную пролиферацию дермальных фибробластов человека у молодых доноров по сравнению с пожилыми, выявил снижение скорости роста клеток и преждевременное старение [36]. В дальнейшем появились сообщения о том, что молодая кожа более устойчива к заживлению ран, особенно в контексте хронических ран, в которых накапливаются фенотипы стареющих клеток. Однако преходящая индукция стареющих клеток происходит при нормальном заживлении острой раны и может быть полезной [40]. Эти выводы позволяют рассматривать сенесцентные фибробласты как потенциальную мишень для снижения негативного воздействия факторов SASP на ВКМ и улучшения омоложения кожи.

**Повышенный уровень матричной металлопротеиназы (MMP).** MMP - это семейство вездесущих эндопептидаз, способных разрушать белки ВКМ. MMP можно разделить на пять основных подгрупп, а именно: (1) коллагеназы (MMP-1, MMP-8 и MMP-13); (2) желатиназы (MMP-2 и MMP-9); (3) стромелизины (MMP-3, MMP-10 и MMP-11); (4) матрилизины (MMP-7 и MMP-26); и (5) MMP мембранного типа (MMP-14, MMP-15 и MMP-16) [3,14,27,44]. MMP-1 является основной протеазой, инициирующей фрагментацию коллагеновых волокон, которые в коже человека представлены преимущественно типами I и III. После расщепления MMP-1 коллаген может быть подвергнут дальнейшей деградации MMP-3 и MMP-9 [16,27]. В коже основным источником MMP являются эпидермальные кератиноциты и дермальные фибробласты, хотя MMP также могут вырабатываться эндотелиальными клетками и иммунными клетками. Физиологически MMP регулируются специфическими эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP), которые представляют собой семейство из четырех ингибиторов протеаз: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 и TIMP-4 [33,40]. Предыдущие исследования показали, что уровни MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-13, MMP-17, MMP-26 и MMP-27 повышены в возрастной коже человека [9,30]. MMP и TIMP часто регулируются в координации для контроля избыточной активности MMP. Однако повышение уровня MMP в возрастной коже не сопровождается соответствующим увеличением уровня эндогенных ингибиторов MMP. Количество TIMP-1 в фотостареющей и внутренне стареющей коже может быть даже снижено. Этот дисбаланс ускоряет прогрессирующую фрагментацию коллагена в дерме и ускоряет старение кожи.

Реактивные формы кислорода (ROS) являются основной движущей силой повышения уровня MMP в возрастной коже [23,31]. ROS образуются в коже как из внешних, так и из внутренних источников, таких как ультрафиолетовое облучение и метаболически образующиеся прооксиданты. ROS активируют семейство митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), состоящее из киназы, регулируемой внеклеточным сиг-

налом (ERK), p38 и c-Jun NH2-терминальной киназы (JNK). Эта активация индуцирует транскрипционный фактор, белок-активатор 1 (AP-1), который играет важную роль в транскрипционной регуляции MMP-1, MMP-3, MMP-9 и MMP-12 (рис. 1) [14]. Ядерный фактор-кВ (NF-кВ) - еще один транскрипционный фактор, который активируется под действием ROS [25]. В решающей степени NF-кВ опосредует реакцию на УФ-облучение и фотостарение. Активность NF-кВ отвечает за повышение уровня MMP, таких как MMP-1 и MMP-3, в дермальных фибробластах. Как правило, окислительное повреждение более очевидно в фотоповрежденной коже, и это может объяснить более выраженные признаки старения, такие как глубокие морщины. В то время как основным источником MMP при внутреннем старении являются дермальные фибробласты, MMP при фотостарении также вырабатываются эпидермальными кератиноцитами [2,17,39].

Реактивные формы кислорода (ROS), образующиеся в процессе старения, активируют митоген-активированные протеинкиназы (МАРК) и индуцируют факторы транскрипции, включая белок-активатор 1 (AP-1) и ядерный фактор-кВ (NF-кВ). Эта активация увеличивает экспрессию матричных металлопротеиназ (MMP) и подавляет сигнализацию трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), что приводит к

фрагментации коллагена и снижению его биосинтеза. Это затрудняет механическое взаимодействие между фибробластами и внеклеточным матриксом и, как следствие, уменьшает размер дермальных фибробластов.

Стареющие фибробласты производят большее количество ROS, что еще больше увеличивает экспрессию MMP и подавляет TGF-β сигнализацию, создавая петлю положительной обратной связи, которая ускоряет старение дермы. MMP-12, секретируемая фибробластами и макрофагами, играет решающую роль в развитии солнечного эластоза и уменьшении функциональных эластических волокон [29,32].

**Микровоспаление кожи в процессе старения.** Иммунная система находится в авангарде механизмов устойчивости кожи к повреждающим воздействиям.

Действительно, старение связано с постоянной активацией иммунной системы, о чем свидетельствует высокий уровень циркулирующих маркеров воспаления и активация иммунных клеток в кровеносном русле и в тканях. Цитокины играют решающую роль в проявлении признаков старения кожи.

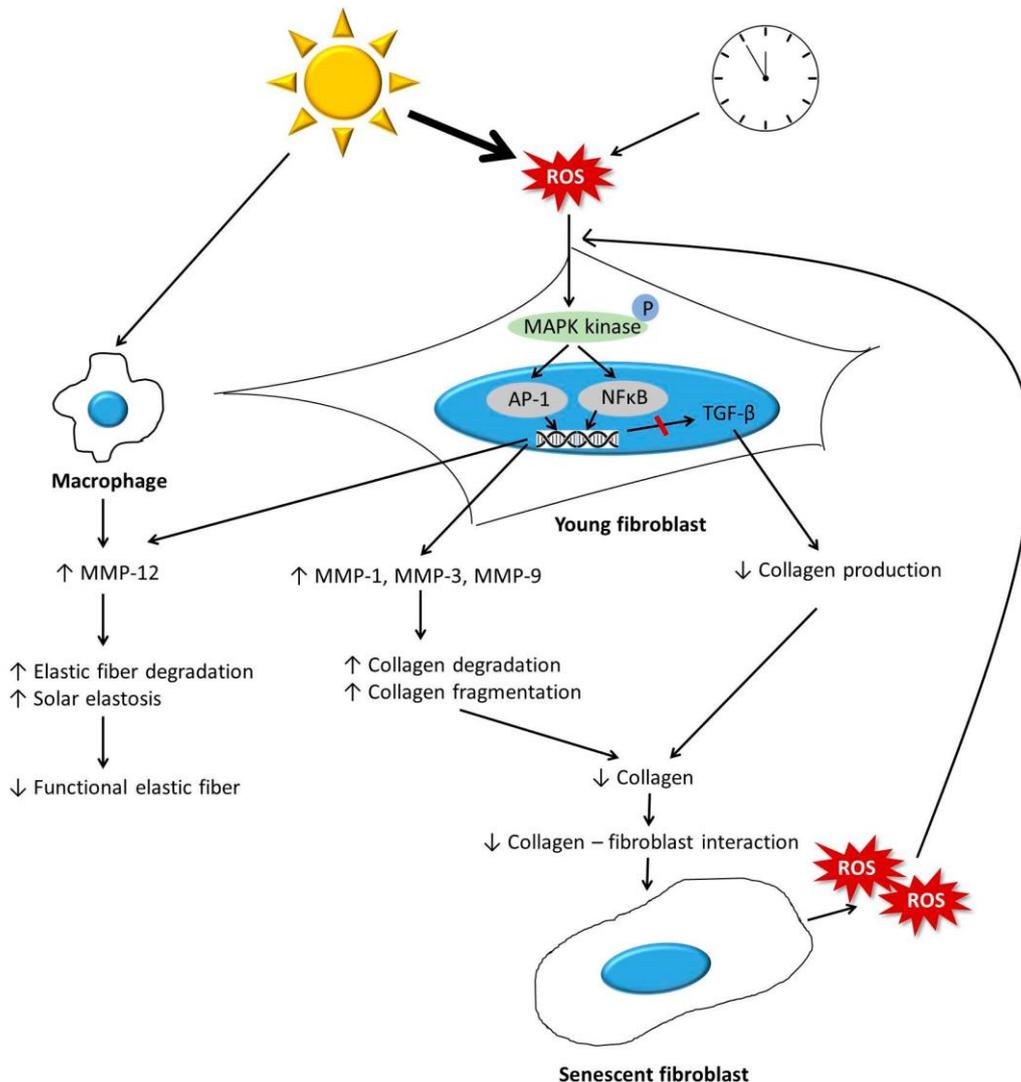


Рис. 2. [38] Схематическое изображение, показывающее изменения в фибробластах, коллагене и эластических волокнах в процессе старения дермы

TNF-  $\alpha$  подавляет синтез коллагена и усиливает его деградацию, увеличивая выработку белков MMP, которые в свою очередь, снижают иммунитет кожи и тем самым повышают риск кожных инфекций в пожилом возрасте [26].

При наступлении менопаузы уровень цитокина TNF-  $\alpha$  в кожных покровах значительно повышается. В высоких концентрациях TNF-  $\alpha$  увеличивает синтез коллагеназы, а также ингибирует синтез коллагена. TNF-  $\alpha$  играет ключевую роль в воспалительных реакциях, происходящих в коже, способен модулировать экспрессию гена MMP и отвечает за индуцирование выработки MMP-9, о котором говорилось выше. Когда клетки эпидермиса подвергаются постоянному воздействию TNF-  $\alpha$ , производство MMP-9 нарушается, что вызывает необратимые повреждения клеток эпидермиса и дермы [17,33].

Как результат, снижается кожный иммунитет и тем самым повышается риск кожных инфекций в пожилом возрасте. Активный интерлейкин-1 (IL-1) содержится в роговом слое эпидермиса. IL-1  $\alpha$  и антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1ra) вырабатываются кератиноцитами. Некоторые стимулы, такие как УФ-излучение, стимулируют кератиноциты в эпидермисе к высвобождению IL-1  $\alpha$ , который, в свою очередь, индуцирует цитокины и молекулы адгезии, что приводит к запуску инволюции кожи. В свою очередь, IL-1ra подавляет активность IL-1  $\alpha$ , и баланс между этими двумя цитокинами помогает сохранять гомеостаз кожи. Уровни IL-1  $\alpha$  и IL-18 повышены в возрастной коже и способствуют ее инфицированию, в то время как уровень IL-1ra с возрастом снижается [14,28].

IL-18, ранее известный как интерферон-гамма индуцирующий фактор, является иммунорегуляторным цитокином, вырабатываемым эпителиальными клетками, дендритными клетками и макрофагами. Это провоспалительный цитокин, который увеличивает экспрессию молекул клеточной адгезии, способствует развитию атеросклероза и запускает процессы старения. Терапевтические стратегии, направленные на снижение уровня IL-18, могут замедлить процесс старения организма. IL-18 также играет роль в поляризации Т-хелперных клеток 2-го типа. При чрезмерной экспрессии он ухудшает состояние кожи как аллергического, так и неаллергического происхождения, а также участвует в развитии аутоиммунных заболеваний. Однако IL-18 защищает кожу от повреждений, вызванных воздействием УФ-излучения, и, следовательно, уменьшает УФ-индуцированный апоптоз. Он также помогает предотвратить УФ-индуцированную иммуносупрессию [11,34].

Синтез IL-6 индуцируется трансформирующим фактором роста-альфа (TGF-  $\alpha$ ) в кератиноцитах человека. IL-6, в свою очередь, способствует пролиферации кератиноцитов. Снижение уровня эстрогенов, происходящее в менопаузе, сопровождается увеличением выработки IL-6. Однако это увеличение очень незначительно по сравнению с его повышением при инфекции или повреждении тканей. Уровень IL-6 повышается при воздействии ультрафиолетового излучения, и еще больше после менопаузы, что способствует пролиферации кератиноцитов и увеличению толщины

рогового слоя, тем самым объясняется его участие в процессе старения кожи и образовании морщин [26].

Интерфероны также обладают рядом антипролиферативных и противовирусных свойств. Фибробласты, основной тип клеток дермы, подвергающихся старению после воздействия интерферона  $\beta$  (IFN-  $\beta$ ) через сигнальный путь, связанный с повреждением ДНК. С другой стороны, постоянное воздействие ИФН-  $\alpha$  снижает удвоение популяции эндотелиальных клеток микрососудов дермы и вызывает их старческий фенотип. ИФН-  $\gamma$  относится к семейству цитокинов макрофаг-активирующего фактора. Он вырабатывается Т-лимфоцитами, в том числе теми, которые обитают в коже и имеют кожный лимфоцитарный антиген (CLA). Он участвует как в адаптивном, так и во врожденном иммунитете. В пожилом возрасте количество ИФН-  $\gamma$  - продуцирующих CLA Т-клеток, существенно не меняется.

В одном из проведенных исследований, нанесение крема с альфа-интерфероном на кожу с возрастными изменениями увеличивает количество кожных клеток Лангерганса, которые отвечают за локальный иммуннадзор. Увядаяющая кожа экспрессирует высокий уровень богатого цистеином белка CCN1, который также придает дермальным фибробластам "возрастной секреторный фенотип", что приводит к нарушению гомеостаза кожного коллагена и вызывает потерю защитных функции и целостности кожи в пожилом возрасте. Кроме того, CCN1 повышает количество ROS в клетках кожи, взаимодействуя с интегринами. Высокий уровень ROS активирует NF-  $\kappa$ B и MAPK-сигнализацию, которые затем повышают выработку IL-1  $\beta$  и IL-6, что еще раз подтверждает тесную взаимосвязь и взаимное ускорение процессов старения как на клеточном уровне, так и под воздействием повреждающих факторов извне.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, в частности, для определения роли цитокинов в лечении старения кожи [14,17,34].

**Нарушение сигнализации трансформирующего фактора роста- $\beta$  при старении.** Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) является одним из основных регуляторов биосинтеза ВКМ. В дермальных фибробластах человека TGF- $\beta$  контролирует гомеостаз коллагена, регулируя как производство, так и деградацию коллагена через Smad-путь. Первоначально TGF- $\beta$  связывается с рецептором TGF- $\beta$  типа II (T $\beta$ RII), который рекрутирует и фосфорилирует рецептор TGF- $\beta$  типа I (T $\beta$ RI). Фосфорилирование T $\beta$ RI приводит к активации транскрипционных факторов Smad2 и Smad3. Активированные Smad2 или Smad3 объединяются с Smad4, образуя гетеромерные комплексы Smad. Эти активированные Smad-комплексы транслоцируются в ядро и взаимодействуют со Smad-связывающими элементами (SBE) в промоторных областях генов мишеней TGF- $\beta$ . Таким образом, гены ВКМ, включая коллагены, фибронектин, декорин и версикан, напрямую регулируются TGF- $\beta$ /Smad-сигнализацией. Напротив, MMPs снижаются, а TIMPs повышаются под действием сигнальной сети Smad. Это позволяет предположить, что сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad имеет решающее значение для поддержания структурной и механической целостности дермальной соединитель-

ной ткани путем усиления выработки ВКМ и подавления его деградации [12,43].

В возрастной коже AP-1, индуцированный ROS, подавляет сигнальный путь TGF- $\beta$  в дермальных фибробластах (рис. 2)[23,38]. Несколько предыдущих исследований показали, что специфическая регуляция экспрессии T $\beta$ RII и SMAD3 может быть вовлечена в снижение TGF- $\beta$ -сигнализации [16,21]. Нарушение TGF- $\beta$ -сигнализации приводит к снижению синтеза неокollaгена и, как следствие, к уменьшению количества collaгена в дерме.

**Взаимодействие между фибробластами и ВКМ.** В молодой коже фибробласты прилипают к окружающему неповрежденному ВКМ, который в основном состоит из collaгена I типа. Такое прикрепление позволяет фибробластам оказывать механическое воздействие на окружающий ВКМ, распространяться и поддерживать нормальную вытянутую форму. В возрастной коже прикрепление фибробластов нарушается из-за прогрессирующей деградации ВКМ, что приводит к уменьшению размера фибробластов, их удлинению и коллапсу (рис. 2) [38]. Уменьшение размера является ключевой характеристикой стареющих фибробластов и коррелирует с уменьшением производства компонентов ВКМ [10,22]. Уменьшение распространения дермальных фибробластов и размера клеток также может увеличить генерацию митохондриальных ROS (рис. 2) [34,38,40]. Уменьшение размера фибробластов и механические силы специфически понижают регуляцию T $\beta$ RII, и эта пониженная регуляция в значительной степени опосредует снижение регулируемой TGF- $\beta$  продукции ВКМ. Кроме того, уменьшение размера фибробластов регулирует деградацию ВКМ через повышение уровня MMP. Недавно Qin et al. предложили механизм, при котором возрастное уменьшение размера фибробластов активирует AP-1, что, в свою очередь, вызывает выработку множества MMP, как это наблюдается в возрастной коже человека. Повышенный уровень ROS в фибробластах с возрастными признаками может опосредовать этот путь [5,26].

**Антивозрастные подходы.** Антивозрастные стратегии были разработаны с целью достижения молодой и здоровой кожи. Далее будет дан краткий обзор широко используемых в настоящее время антивозрастных методик, демонстрирующих свою эффективность, дермальное омоложение, и, связанных с ними молекулярных механизмов.

**Топические средства. Ретиноиды местного действия.** Топические ретиноиды по-прежнему считаются золотым стандартом клинически эффективных топических антивозрастных средств. Ретиноиды - это семейство соединений, состоящее из витамина А, его производных и синтетических молекул, действующих по одному и тому же пути [45]. Помимо ретиноевой кислоты (РК), являющейся основной биоактивной формой, термин "ретиноиды" включает ретинальдегид, ретинол и различные ретиниловые эфиры. Они действуют через рецепторы ретиноевой кислоты (RARs) и ретиноидные X-рецепторы (RXRs), увеличивая количество проcollaгенов I типа и снижая количество MMP [17,41]. РК увеличивает количество collaгенов I, III и VII типов в дерме и может реорганизовать дермальную collaген в новые пучки [6,14]. Кроме того, РК стимулирует нормализацию организации эластичной ткани и

отложение ГАГ в дерме. В ходе клинических испытаний топические ретиноиды оказались клинически эффективными для лечения старения дермы, включая морщины, шероховатость и дряблость. Однако у значительной части населения они могут вызывать раздражение, поэтому необходима дальнейшая разработка способов снижения их раздражающего действия на кожу. Ретинол, который метаболизируется до ретинальдегида и ретиноевой кислоты, оказался менее раздражающим, чем ретиноевая кислота, и широко используется в качестве ингредиента для антивозрастной косметики [19,36].

**Другие косметические препараты.** Окислительный стресс, вызванный генерацией ROS, является важным фактором, модулирующим изменения дермы в процессе старения. Местные антиоксиданты повышают устойчивость к окислительному стрессу и предотвращают повреждение дермы, а следовательно, снижают скорость старения кожи [34]. Аскорбиновая кислота (витамин С) широко используется в качестве антивозрастного средства и средства против гиперпигментации уже несколько десятилетий. Аскорбиновая кислота устраняет большинство ROS в результате окисления аскорбата до монодегидроаскорбата, а затем до дегидроаскорбата, и может поддерживать нормальное физиологическое состояние кожи человека [2,31]. В коже аскорбиновая кислота является кофактором, необходимым для синтеза проcollaгена и эластина. Исследования *ex vivo* и *in vivo* показывают, что аскорбиновая кислота индуцирует синтез collaгена в фибробластах кожи человека и увеличивает толщину дермы. Препараты для местного применения, содержащие аскорбиновую кислоту, обладают клинической эффективностью в антивозрастных процедурах. Однако плохое проникновение в кожу и химическая нестабильность снижают клиническую эффективность аскорбиновой кислоты и требуют дополнительных исследований.

Топические  $\alpha$ -гидроксикислоты также показали клиническую эффективность в лечении фотостарения кожи. Гликолевая или молочная кислота в концентрации от 5 до 25 % стимулирует выработку ГАГов и collaгена в дерме и улучшают гистологическое качество эластичных волокон [36,42].

Пептиды - это химические соединения, состоящие из коротких цепочек аминокислот. Благодаря своему небольшому размеру они могут проникать в верхний слой кожи. Они действуют как диспетчеры, запускающие специфические функции, такие как регуляция фибробластов и контроль производства компонентов ВКМ [12,45]. По этим причинам пептиды в последнее время вызывают большой интерес в косметической промышленности и показали клиническую эффективность в нескольких исследованиях.

**Аппаратные методики омоложения кожи. Фракционные лазеры.** Основной концепцией омоложения дермы с помощью фракционных лазеров является лазерно-индуцированный процесс заживления ран. Приток иммунных клеток и увеличение медиаторов воспаления после лазерного повреждения вызывают экспрессию MMP, которые разрушают старый аномальный ВКМ и стимулируют выработку нового ВКМ [11]. Традиционно полностью аблятивная лазерная шлифовка остается золотым стандартом лечения фото-

поврежденной кожи. Однако из-за опасений по поводу времени простоя и возможности значительных осложнений, таких как рубцы и диспигментация, были разработаны альтернативные менее инвазивные подходы [14,17,21].

Концепция фракционного фототермолиза была представлена недавно и широко используется в качестве лазерной антивозрастной процедуры. Фракционная лазерная шлифовка предполагает воздействие на кожу микроскопически малыми пучками энергии, при этом каждый сеанс обрабатывается небольшая "часть" кожи, оставляя участки между каждым воздействием. Таким образом, глубоко проникающие столбы лазерной энергии нагревают дерму и стимулируют ремоделирование матрикса, обеспечивая при этом более благоприятный профиль безопасности и быстрое заживление [18]. Неабляционная фракционная лазерная терапия — это процедура, в ходе которой происходит фрагментарное термическое повреждение кожи. Исследования показали, что фракционный лазер устраняет повреждения, вызванные УФ-излучением, уменьшая количество стареющих фибробластов и кератиноцитов с повреждением ДНК. Фракционная лазерная терапия углекислым газом - недавно появившийся метод фракционной абляционной шлифовки, продемонстрировавший клинические улучшения при фотостарении кожи [23,25]. После фракционной обработки CO<sub>2</sub>-лазером экспрессия MMP-1, -3 и -9 значительно увеличивается во времени, а затем происходит индукция протоколлагена I и III типов. Эрбий:YAG, иттрий-скандий-галлиевый гранат (YSGG) и Er:YSGG (2790 нм) - альтернативные аблятивные фракционные лазеры со значительными антивозрастными результатами. Первым неаблятивным фракционным лазером был эрбиевый: стеклянный фракционный лазер. Хотя этот аппарат воздействует в первую очередь на дермальную воду, что вызывает нагрев коллагена и ремоделирование дермы, как и абляционные лазеры, травмы эпидермиса и испарения тканей не происходит, что обеспечивает более высокий профиль безопасности [33,44].

На сегодняшний день проведены исследования, в которых изучалось воздействие на кожу лица фракционных лазеров с различными длинами волн. Неабляционное фракционное омоложение на лазерном аппарате с длиной волны 1940 нм зарекомендовало себя как один из безопасных методов, с коротким реабилитационным периодом и минимальными побочными эффектами, при этом среднее улучшение пигментации составило 21,1%, дряблость уменьшилась на 8,9%, эластоз уменьшился на 22,3% [23].

Благоприятные результаты были продемонстрированы при использовании низкоэнергетического фракционного неабляционного лазера с низкой плотностью энергии и длиной волны 1927 нм для шлифовки лица при фотоповреждениях, мелазме и поствоспалительной гиперпигментации. 55% испытуемых отметили значительное улучшение состояния кожи после процедуры, результаты сохранялись в течение 3 месяцев и более [15].

Согласно проведенным исследованиям, фракционные пикосекундные лазеры вызывают формирование внутриэпидермальных и/или дермальных вакуолей в результате лазерно-индуцированного оптического пробоя. Воздействие пикосекундного лазера с длиной

волны 532 нм и 1064 нм вызывало кровоизлияния, повреждая и нагревая поверхностные кровеносные сосуды, в то время как лазер с длиной волны 755 нм, поглощаемый меланином, демонстрирует более высокую безопасность, исключая повреждение сосудистой системы [20].

**Радиочастотный лифтинг.** Радиочастота (RF) производит тепло, когда электрическое сопротивление тканей преобразует электрический ток в тепловую энергию. Существует 2 различных механизма доставки радиочастотного излучения: монополярный и биполярный. Монополярная радиочастотная терапия (RF-лифтинг) доставляет равномерное тепло на контролируемую глубину в дермальные слои, вызывая прямое сокращение коллагена и немедленное подтягивание кожи [22]. Последующее ремоделирование и переориентация коллагеновых пучков, а также образование нового коллагена происходят в течение нескольких месяцев лечения, что приводит к улучшению дряблости кожи [25]. Монополярный RF вызывает увеличение среднего количества коллагена I и III типов, улучшает качество эластических волокон и минимизирует проявления солнечного эластоза [43]. При этом энергия поступает от активного электрода в насадке оператора к заземляющей площадке (пассивному электроду), расположенной дистально на теле пациента. Преимущество заключается в том, что энергия может проникать довольно глубоко от поверхностного электрода - в глубокую дерму и фибро-септальную сеть.

Также был продемонстрирован омолаживающий эффект биполярной радиочастотной терапии, которая индуцирует синтез коллагена и обладает клинической эффективностью для лечения дермального старения [18]. В данном случае энергия проходит между двумя соседними электродами, находящимися в насадке оператора. Считается, что глубина проникновения (для трансэпидермальных устройств) приблизительно равна половине расстояния между электродами. При биполярном воздействии можно достичь более высоких энергий, чем при монополярном, но глубина воздействия при этом меньше.

Используя электротермическую энергию в отличие от фототермической энергии лазеров, RF не зависит от определенного хромофора и поэтому считается применимым для всех типов кожи. Радиочастотная терапия практически не требует периода реабилитации, что очень важно в условиях активного образа жизни и напряженного рабочего графика пациентов. Чтобы еще больше усилить дермальное тепловое воздействие, был разработан RF-микронидлинг (RFM). RFM доставляет необходимую энергию через штифты/иглы, которые проникают в кожу на заданную глубину. С помощью этой технологии дермальное нагревание было улучшено до критического уровня 65-70°C, а эпидермальное нагревание сведено к минимуму при использовании изолированных игл. Создается обратный тепловой градиент, когда температура выше на более глубоких уровнях (3мм и более), что контрастирует с лазерным нагревом кожи. Процедура радиочастотного микронидлинга обеспечивает эффективное, высокоэнергетическое воздействие без значительного реабилитационного периода и рисков осложнений, что клинически доказано рядом исследований: улучшение эластичности кожи лица и шеи на 37%, уменьшение количества

и глубины морщин на 25%, уменьшение шейно-подбородочного и нижнечелюстного углов с 28° до 16°, выравнивание цвета кожи лица, повышение упругости и гладкости на 80-90% [18,22].

**Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU)** - это развивающаяся технология, которая быстро изменилась за последние пять лет. HIFU создает точные микроволны в дерме, не затрагивая эпидермис, используя различные высокочастотные ультразвуковые волны. HIFU стимулирует более высокий уровень неокollaгенеза и неозластогенеза в глубокой ретикулярной дерме по сравнению с монополярным RF. HIFU эффективен у пациентов с легкой и средней степенью дряблости кожи, при этом субъективно и объективно отмечается значительное улучшение состояния кожи [27,29,30].

**Филлеры как модуляторы микроокружения ВКМ.** Дермальные филлеры все чаще используются для омоложения лица и рук. Они заполняют заломы и складки, а также замещают объем мягких тканей, который теряется в процессе хронологического старения кожи, благодаря чему кожа выглядит моложе. Однако последние данные свидетельствуют о том, что филлеры усиливают структурную поддержку ВКМ и восстанавливают способность фибробластов в возрастной коже человека [15]. Изменения в механическом взаимодействии между фибробластами и ВКМ приводят к уменьшению размеров фибробластов и, как следствие, к функциональным нарушениям. Дермальные филлеры могут восстановить сократительные свойства возрастных фибробластов до того же уровня, что и у молодых нормальных фибробластов, а также восстановить удлинение фибробластов. Кроме того, дермальные ГК-наполнители индуцируют синтез коллагена I типа через активацию сигнального пути TGF-β в фибробластах, а также увеличивают пролиферацию фибробластов [45]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения клинических последствий этого явления.

**Выводы.** Компоненты эпидермиса и дермы, включая фибробласты, коллаген, эластичные волокна, претерпевают значительные изменения в ходе внутренних и внешних процессов старения. Значительное уменьшение количества коллагена приводит к тому, что дермальные фибробласты приобретают такие возрастные признаки, как уменьшение размера и потеря способности к удлинению, что, соответственно, приводит к нарушению нормальных функций, таких как индукция выработки коллагена и предотвращение его деградации. Эластические волокна, ГАГи и ПГ также изменяются с возрастом, что приводит к уменьшению количества функциональных компонентов и клиническим признакам старения, таким как морщины и снижение эластичности. Различные антивозрастные подходы, включая топические средства, аппаратные методики и дермальные филлеры, могут восстановить молекулярные особенности старения дермы. Понимание молекулярных механизмов старения кожи помогает врачам дерматокосметологам определить новые мишени для составления индивидуальных антивозрастных программ.

#### Литература:

1. Belletti, S.; Madeddu, F.; Brando, A.; Provenzano, E.; Nisticò, S.P.; Fusco, I.; Bennardo, L. Laser Impacts on

Skin Rejuvenation: The Use of a Synergistic Emission of CO<sub>2</sub> and 1540 nm Wavelengths. *Medicina* 2023, 59, 1857.

2. Borg M., Brincat S. The role of cytokines in skin aging. *Climacteric* 2013;16:1–8.

3. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med.* 2022;28(8):1556–68.

4. Chambers E.S, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology* 2019;160:116–125

5. Chen, B.; Li, R.; Yan, N.; Chen, G.; Qian, W.; Jiang, H.L.; Ji, C.; Bi, Z.G. Astragaloside iv controls collagen reduction in photoaging skin by improving transforming growth factor-beta/smad signaling suppression and inhibiting matrix metalloproteinase-1. *Mol. Med. Rep.* 2015, 11, 3344–3348.

6. Choi, Y.J.; Moon, K.M.; Chung, K.W.; Jeong, J.W.; Park, D.; Kim, D.H.; Yu, B.P.; Chung, H.Y. The underlying mechanism of proinflammatory nf-kappa b activation by the mtorc2/akt/ikkalph pathway during skin aging. *Oncotarget* 2016, 7, 52685–52694.

7. Cole, M.A.; Quan, T.; Voorhees, J.J.; Fisher, G.J. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: Redefining our perspective on skin aging. *J. Cell Commun. Signal.* 2018, 12, 35–43.

8. Coppé J.P, Desprez P.Y. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. *Annu Rev Pathol.*2010;5:99-118.

9. Csekes, E.; Račková, L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12641.

10. Dodig S, Cepelak I, Pavic I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem Med.* 2019 29(3):030501.

11. Farage, M.A.; Miller, K.W.; Elsner, P.; Maibach, H.I. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2008, 30, 87–95.

12. Gaoa W, Tanc J, Huls A. Genetic variants associated with skin aging in the Chinese Han population. *Journal of Dermatological Science.* 2016;12:9-17

13. Gawdat H, Allam RSHM, Hegazy R, Sameh B, Ragab N. Comparison of the efficacy of Fractional Radiofrequency Microneedling alone and in combination with platelet- rich plasma in neck rejuvenation: a clinical and optical coherence tomography study. *J Cosmet Dermatol.* 2021;00:1– 8.

14. Gruber F, Kremslehner C, Eckhart L, Tschachler E. Cell aging and cellular senescence in skin aging: recent advances in fibroblast and keratinocyte biology. *Exp Gerontol.* 2020;130:110780.

15. Ho CY, Dreesen O. Faces of cellular senescence in skin aging. *Mech Ageing Dev.* 2021;198:111525.

16. Hubbard, B.A.; Unger, J.G.; Rohrich, R.J. Reversal of skin aging with topical retinoids. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014, 133, 481e–490e.

17. Husein El Hadmed, H.; Castillo, R.F. Cosmeceuticals: Peptides, proteins, and growth factors. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016, 15, 514–519.

18. Imokawa, G.; Ishida, K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging i: Reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 7753–7775.

19. Kaplan H, Kaplan L. Combination of Microneedle Radiofrequency (RF), Fractional RF Skin Resurfacing and

- Multi Source Non Ablative Skin Tightening for Minimal Downtime Full Face Skin Rejuvenation, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2016;12:28-98
20. Ke Y, Wang XJ. TGF $\beta$  signaling in photoaging and UV-induced skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):1104–10.
21. Kim, J.E.; Won, C.H.; Bak, H.; Kosiratna, G.; Manstein, D.; Dotto, G.P.; Chang, S.E. Gene profiling analysis of the early effects of ablative fractional carbon dioxide laser treatment on human skin. *Dermatol. Surg*. 2013, 39, 1033–1043.
22. Kleidona I, Karypidis D, Lowe N. Fractional radiofrequency in the treatment of skin aging: an evidence-based treatment protocol, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2019;11:12-25
23. Kołodziejczak A, Rotsztein H. Efficacy of fractional laser, radiofrequency and IPL rejuvenation of periorbital region. *Lasers in Medical Science* (2022) 37:895–903
24. Langton, A.K.; Sherratt, M.J.; Griffiths, C.E.; Watson, R.E. Differential expression of elastic fibre components in intrinsically aged skin. *Biogerontology* 2012, 13, 37–48.
25. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12489.
26. Marcus B. Nonablative and Hybrid Fractional Laser Skin Rejuvenation. *Facial Plast Surg Clin N Am* 28 (2020) 37–44
27. Maytin, E.V. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. *Glycobiology* 2016, 26, 553–559.
28. Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22(2):75–95.
29. Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB. Inflammaging and the skin. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S): 1087–95.
30. Pittayapruek, P.; Meephansan, J.; Prapapan, O.; Komine, M.; Ohtsuki, M. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2016, 17, 868.
31. Prata L, Ovsyannikova IG, Tchkonja T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol*. 2018;40: 101275.
32. Purohit, T.; He, T.; Qin, Z.; Li, T.; Fisher, G.J.; Yan, Y.; Voorhees, J.J.; Quan, T. Smad3-dependent regulation of type I collagen in human dermal fibroblasts: Impact on human skin connective tissue aging. *J. Dermatol. Sci*. 2016, 83, 80–83.
33. Qin, Z.; Balimunkwe, R.M.; Quan, T. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo. *Br. J. Dermatol*. 2017, 177, 1337–1348.
34. Rebehna L, Khalajia S, KleinJan F. The weakness of senescent dermal fibroblasts. *PNAS* 2023;120(34):1-12
35. Regulski MJ. Cellular senescence: what, why, and how. *Wounds*. 2017;29(6):168–74.
36. Spandau D.F, Lewis D.A. Fractionated laser resurfacing corrects the inappropriate UVB response in geriatric skin. *J Invest Dermatol*. 2012 June; 132(6): 1591–1596
37. Sun, Z.W.; Hwang, E.; Lee, H.J.; Lee, T.Y.; Song, H.G.; Park, S.Y.; Shin, H.S.; Lee, D.G.; Yi, T.H. Effects of galla chinensis extracts on uvb-irradiated mmp-1 production in hairless mice. *J. Nat. Med*. 2015, 69, 22–34.
38. Tewari, A.; Grys, K.; Kollet, J.; Sarkany, R.; Young, A.R. Upregulation of mmp12 and its activity by uva1 in human skin: Potential implications for photoaging. *J. Investig. Dermatol*. 2014, 134, 2598–2609.
39. Weihermann, A.C.; Lorencini, M.; Brohem, C.A.; de Carvalho, C.M. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int. J. Cosmet. Sci*. 2017, 39, 241–247.
40. Wiley CD, Campisi J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention. *Nat Metab*. 2021;3(10): 1290–301.
41. Wlaschek M, Maity P, Makrantonaki E, Scharffetter-Kochanek K. Connective tissue and fibroblast senescence in skin aging. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4S):985–92.
42. Xia, W.; Quan, T.; Hammerberg, C.; Voorhees, J.J.; Fisher, G.J. A mouse model of skin aging: Fragmentation of dermal collagen fibrils and reduced fibroblast spreading due to expression of human matrix metalloproteinase-1. *J. Dermatol. Sci*. 2015, 78, 79–82.
43. Zelickson, B.D.; Kist, D.; Bernstein, E.; Brown, D.B.; Ksenzenko, S.; Burns, J.; Kilmer, S.; Mehregan, D.; Pope, K. Histological and ultrastructural evaluation of the effects of a radiofrequency-based nonablative dermal remodeling device: A pilot study. *Arch. Dermatol*. 2004, 140, 204–209.
44. Zhou Y, Michael R, Hamblin, Wen X. An update on fractional picosecond laser treatment: histology and clinical applications. *Lasers in Medical Science* (2023) 38:45
45. Zungu I., Evans D. Mitochondrial Responses of Normal and Injured Human Skin Fibroblasts Following Low Level Laser Irradiation—An In Vitro Study. *Photochemistry and Photobiology*, 2009, 85: 987–996.

### **СТАРЕНИЕ КОЖИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИВОЗРАСТНОЙ ТЕРАПИИ**

*Сабиров У.Ю., Ходжаева Н.Б., Назарова И.И.*

**Резюме.** В статье приведены современные данные о роли клеточного старения в процессах старения и регенерации кожи, освещены патогенетические механизмы и гистологические аспекты клеточной сенесценции, обсуждена роль микровоспаления кожи и нарушения локального иммунного ответа в процессе старения, а также рассмотрены современные методы диагностики и антивозрастной терапии, используемые в настоящее время и демонстрирующие высокую эффективность.

**Ключевые слова:** старение кожи; клеточная сенесценция; фибробласты; внеклеточный матрикс; матричная металлопротеиназа; микровоспаление; дермальное омоложение, антивозрастные методики.