

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

ПРИЛОЖЕНИЕ

СЕНИЛЬНЫЕ ФИБРОБЛАСТЫ КОЖИ:
молекулярная логистика дистантного
действия и системного влияния
экзогенных биологически активных
веществ в организме человека

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ ADVANCES IN GERONTOLOGY



ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 9, № 2,
Supplement

Editorial Board:

Ryzhak G. A. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Kvetnoy I.M. (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
Popovich I. G. (St. Petersburg) — Coordinating Editor

Editorial Advisory Board:

Biology of aging

Arutjunyan A. V. (St. Petersburg) — Section editor
Franceschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
Kolossova N. G. (Novosibirsk)
Koltover V. K. (Chernogolovka)
Linkova N. S. (St. Petersburg)
Moskalev A. A. (Syktyvkar)
Vijg J. (San Antonio, USA)

Interventions in aging

Vinogradova I. A. (Petrozavodsk) — Section editor
Kulikov A. V. (Puschino)
Lysenko A. V. (Rostov-on-Don)
Panchenko A. V. (St. Petersburg)
Rattan S. I.S. (Aarhus, Denmark)
Roth G. S. (Baltimore, USA)

Demography of aging

Safarova G. L. (St. Petersburg) — Section editor
Merabishvili V. M. (St. Petersburg)
Yashin A. I. (Durham, USA)
Zhdanov D. A. (Rostock, Germany)

Social and behavior gerontology

Grigorieva I. A. (St. Petersburg) — Section editor
Bordovskiy G. A. (St. Petersburg)
Dolgova V. I. (Chelyabinsk)
Eliseyeva I. I. (St. Petersburg)
Golubeva E. Yu. (Arkhangelsk)
Kantemirova R. K. (St. Petersburg)
Mikhailova O. N. (St. Petersburg)
Pervova I. L. (St. Petersburg)

Clinical gerontology

Ariev A. L. (St. Petersburg) — Section editor
Ballyuzek M. F. (St. Petersburg)
Barbagallo M. (Palermo, Italy)
Benberin V. V. (Astana, Kazakhstan)
Cucinotta D. (Bologna, Italy)
Il'nitsky A. N. (Polotsk, Belorussia)
Kabanov M. Yu. (St. Petersburg)
Kozlov K. L. (St. Petersburg)
Medvedev D. S. (St. Petersburg)
Medvedev N. V. (Kursk)
Moiseyenko V. M. (St. Petersburg)
Odin V. I. (St. Petersburg)
Proshchayeu K. I. (Moscow)
Pushkin A. S. (St. Petersburg)
Rozov R. A. (St. Petersburg)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Shabrov A.V. (St. Petersburg)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Tkacheva O. N. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)
Vorobiev P. A. (Moscow)

Published since 1997

Indexed in Index Medicus/MEDLINE; PubMed; Russian Science Citation Index (RSCI)
at the Web of Science base; SCOPUS; included in Academic Journal Catalogue (AJC)

St.PETERSBURG • 2026

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 9, № 2,
приложение

Редакционная коллегия:

Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург) — главный редактор

Кветной И. М. (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора

Попович И. Г. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Редакционный совет:

Биология старения

Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор

Вийг Я. (Сан-Антонио, США)

Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)

Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)

Колосова Н. Г. (Новосибирск)

Кольтовер В. К. (Черноголовка)

Линькова Н. С. (Санкт-Петербург)

Москалев А. А. (Сыктывкар)

Хохлов А. Н. (Москва)

Франчески К. (Болонья, Италия)

Профилактика старения

Виноградова И. А. (Петрозаводск) —
ответственный редактор

Куликов А. В. (Пушино)

Лысенко А. В. (Ростов-на-Дону)

Панченко А. В. (Санкт-Петербург)

Раттан С. И. С. (Орхус, Дания)

Рот Дж. С. (Балтимор, США)

Демография старения

Сафарова Г. Л. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор

Жданов Д. А. (Росток, Германия)

Мерабишвили В. М. (Санкт-Петербург)

Яшин А. И. (Северная Каролина, США)

Социальная и поведенческая геронтология

Григорьева И. А. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор

Бордовский Г. А. (Санкт-Петербург)

Голубева Е. Ю. (Архангельск)

Долгова В. И. (Челябинск)

Елисеева И. И. (Санкт-Петербург)

Кантемирова Р. К. (Санкт-Петербург)

Михайлова О. Н. (Санкт-Петербург)

Первова И. Л. (Санкт-Петербург)

Клиническая геронтология

Арьев А. Л. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор

Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)

Барбагалло М. (Палермо, Италия)

Бенберин В. В. (Астана, Казахстан)

Воробьев П. А. (Москва)

Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)

Кабанов М. Ю. (Санкт-Петербург)

Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)

Кучинотта Д. (Болонья, Италия)

Медведев Д. С. (Санкт-Петербург)

Медведев Н. В. (Курск)

Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)

Один В. И. (Санкт-Петербург)

Прощаев К. И. (Москва)

Пушкин А. С. (Санкт-Петербург)

Розов Р. А. (Санкт-Петербург)

Соловьев А. Г. (Архангельск)

Татарина О. В. (Якутск)

Ткачева О. Н. (Москва)

Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)

Шабров А. В. (Санкт-Петербург)

Выходит с 1997 г.

Индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Index Medicus/MEDLINE, PubMed, Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS, включён в Academic Journal Catalogue (AJC)

Издатель: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Успехи геронтологии. 2026. Т. 39, № 2 (прил.). 36 с.

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук**

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Г.А. РЫЖАК

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
Тел. (812) 230 0049;
e-mail: mmv_ag@mail.ru; galina@gerontology.ru

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Подписано в печать 17.04.2026 г. Формат бумаги 60×90¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4,5.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
194356, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 38, кв. 486.

А.Ю. Прокопов¹, А.О. Дробинцева², П.Н. Любякина¹, И.М. Кветной^{3,4}

СЕНИЛЬНЫЕ ФИБРОБЛАСТЫ КОЖИ: МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЛОГИСТИКА ДИСТАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ И СИСТЕМНОГО ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

¹ ООО «РОС-Химия», 620075, Екатеринбург, ул. Первомайская, 15, e-mail: a.prokopov@ros-chemia.ru;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2Н; ³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; ⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский институт, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Одним из ключевых признаков старения кожи является накопление сенильных клеток, провоцирующих процесс *inflammaging*. Характерный для сенильных клеток секреторный фенотип, ассоциированный со старением (*Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP*), способен индуцировать дисфункцию как в соседних клетках кожи, так и в клетках отдалённых органов. В настоящем исследовании было продемонстрировано дистантное негативное влияние сенильных дермальных фибробластов на отдалённые клетки-мишени (В-лимфоциты, гепатоциты и альвеолярные эпителиоциты). В качестве маркеров оценивали экспрессию белков *Klotho*, *Parkin*, *SIRT6*, *VDR*, *Ki-67*, *CCN1*, *p16* и *p65*. Проведена оценка влияния экстракта типичного для России растения *Hipporhae rhamnoides* (облепиха, О), экстрактов растений африканской экосистемы *Aspalathus linearis* (ройбуш, Р), *Moringa oleifera* (моринга, М), *Kigelia africana* (кигелия, Кг) и инъектируемого гиалуринового геля (ГК-гель) на формирование сенильного фенотипа дермальных фибробластов. Установлено, что исследуемые экстракты и ГК-гель защищают клетки от негативных процессов, провоцируемых генотоксическим стрессом. При этом экстракты Р, О и ГК-гель подавляют неблагоприятное дистантное действие повреждённых фибробластов, нормализуя экспрессию маркеров в клетках-реципиентах, что позволяет предположить влияние на сигнальные пути, участвующие в сенильной трансформации дистантных клеток. Полученные результаты позволяют рассматривать косметические средства на основе данных экстрактов и инъектируемого препарата как потенциальные агенты, способные замедлять старение не только кожи, но и организма в целом, что может быть звеном концепции здорового долголетия (*healthy aging*).

Ключевые слова: здоровое старение, здоровье, сенильные фибробласты, секреторный фенотип, ассоциированный со старением (*SASP*), *inflammaging*, старение кожи

Население земного шара стареет — ожидается, что к 2030 г. $\frac{1}{6}$ населения Земли будет старше 60 лет [119]. ВОЗ объявила период 2021–2030 гг. десятилетием здорового старения [208]. В 2022–2023 гг. сформулирована концепция *healthy aging* как мультидисциплинарная, объединяющая биологические, психологические и социальные процессы [23, 169]. В настоящее время введены в обращение понятия хронологического и биологического возраста. Эти понятия разграничены, показана их нетождественность. Многие факторы способны влиять на скорость биологического старения. Например, ограничение энергетической ценности питания способно снижать биологический возраст [26]. Ведутся активные исследования в области разработки методик определения биологического возраста, основанных на морфологических, функциональных и молекулярных показателях [1–3, 25, 121, 171, 214], в том числе для населения России [168].

Существенный вклад в разработку алгоритмов определения биологического возраста вносит изучение процессов старения у однояйцевых близнецов [64]. Предложен широкий спектр биомаркеров для оценки биологического возраста: метилирование ДНК [34, 51, 146, 158], длина теломер [233], состав белков плазмы [145] и/или метаболитов [38]. Всё более проработанные и разноплановые исследования — мультиомиксные вкуче с морфологическими, функциональными и клиническими, в том числе в сочетании с искусственным интеллектом [163], — позволяют количественно «измерить старение» и сформировать наиболее полную картину биологического возраста

та, в том числе прогнозируя вероятность дожития до 100 лет [121, 155, 181, 279].

В рамках концепции *healthy aging* определенная роль отводится *косметическому уходу*. Население использует широкий спектр косметических средств, в том числе направленных против старения кожи (*anti-age*). Если в 2022 г. мировой рынок косметических *anti-age* средств составлял 44,8 млрд долларов США, то в 2032 г. он превысит 78 млрд долларов США [286]. Определение косметики как «средств для очищения, улучшения или изменения внешнего вида кожи, волос, ногтей или зубов» испытывает постоянное давление ввиду искусственных чрезвычайно зауженных рамок. Появление в 1984 г. термина «космецевтика», введенного в оборот А. Kligman [125, 126, 249], является следствием осознания того, что компоненты косметических средств, попадая на кожу, не могут оставаться биологически инертными относительно «живых» структур кожи. Косметика находится в непрерывном поиске ответа на философские вопросы: кто «я»? зачем «я»? Так ли уж необходима уходовая косметика человечеству с неповрежденной кожей? Является ли косметический уход за неповрежденной кожей такой же жизненно необходимой мерой, как регулярная физическая нагрузка или сон? Происходит непрерывный поиск обоснований, почему уходовой косметикой следует пользоваться, почему и как косметика, «улучшающая состояние кожи», не просто полезна, но и жизненно необходима человеку.

Основная парадигма косметического ухода состоит в том, что косметика замедляет увядание кожи — самого поверхностного органа у человека, оптически доступного для созерцания окружающими людьми. Это является важным психологическим и социализирующим фактором для конкретного человека [33], поскольку состояние кожи влияет на визуальный оптический образ и восприятие окружающими. Особенно это касается морфологического строения тканей лица и состояния кожи лица [186]. Таким образом, разработка методик сопоставления хронологического и биологического возраста индивидуума не может обойтись без оценки состояния кожи. Кожа, находящаяся на «передовой» при формировании первичной (визуальной) оценки биологического возраста человека, вносит свой вклад в его определение. Разработаны алгоритмы, которые определяют биологический возраст на основании не только морфологического строения тканей лица [55], но и состояния кожи лица [87], [178]. Например, оценивать биологиче-

ский возраст человека можно по цвету/пигментации кожи лица [40, 186].

Несмотря на то, что лишь немногие женщины уверены в эффективности *anti-age* косметики, все они покупают такие средства. Возможно, это чувство контроля над процессом старения: делать что-то — это лучше, чем бездействовать [176]. Косметический уход оказывает влияние на психоэмоциональный статус пользователя косметики. Например, это показано в обзоре нейрофизиологической составляющей косметического ухода на основе 33 исследований, в которых проводили объективное измерение эмоциональной компоненты пользователей косметики [71]. В другом исследовании было показано, что женщины чувствовали себя уверенными, красивыми и привлекательными, когда пользовались косметическими средствами, и наоборот, уставшими и неуверенными, с «загрязненной кожей», когда косметикой не пользовались [240]. В период эпидемии COVID-19 существенное количество студенток медицинских институтов не пользовались косметикой в том же режиме, как прежде [165]. Практически у половины это привело к потере самооценки и нарастающую раздражительность. Таким образом, косметический рутинный уход за кожей — это не только эстетический уход, но и инструмент эмоционального управления, который ассоциируется с положительными эмоциями, расслаблением и улучшением настроения, а улучшение внешнего вида повышает самооценку и уверенность в себе.

Рутинный косметический уход повышает качество жизни пользователя [277]. Применение уходовых и декоративных косметических средств способно значительно улучшить качество жизни, а также самовосприятие/самооценку пробандов не только при патологических состояниях кожи, но и у людей с неповрежденной кожей (в физиологических условиях), что было объективно оценено с применением различных методик [18].

Признанию важной роли косметического ухода (прежде всего *anti-age*) способствует рассмотрение организма человека как целостной системы, где кожа является важным органом единой системы регуляции, связанным нейрогуморальными факторами, в том числе с ЦНС. В рамках такового рассмотрения очевидно, что косметические воздействия на кожу не могут не иметь последствий для всего организма¹ [125]. Не случайно исследователями были введены понятия нейро-иммуно-покровной

¹ А. Kligman: «No topical substance has zero effect» [125].

системы (neuro-immuno-cutaneous system) [173] и фото-нейро-иммуно-эндокринной регуляторной системы [59, 229]. Эпидермис рассматривается как полноценная сенсорная ткань [37], а сигнальные молекулы и рецепторный аппарат гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем широко представлены в клетках эпидермиса и дермы [35, 164, 193, 227, 228, 260]. В исследованиях было подтверждено как локальное происхождение указанных гормонов [129], так и присущее им системное действие, реализуемое посредством нервной и кровеносной систем [114, 201]. Показана роль физиологического стресса и гипоталамо-гипофизано-адреналовой системы в заболеваниях кожи [97] или их влияние на эффективность эпидермального барьера [160].

Понимание вышеобозначенных процессов определяет формирование медицинской психодерматологической практики [174]. В широкий оборот введен термин «нейрокосметика», который описывает косметические «продукты, наносимые на кожу и оказывающие воздействие на кожную нервную систему или на кожные медиаторы». Современная косметологическая индустрия сосредоточена на исследованиях, направленных на открытие новых функциональных нейрокосметических ингредиентов, которые могли бы улучшить взаимодействие кожи и нервной регуляторной системы. Многие косметические компании начали выпускать нейрокосметические средства, которые проявляют свою активность в отношении кожной нервной системы, воздействуя на нейромедиаторы кожи с помощью различных механизмов действия [204]. Нейрокосметика не только улучшает состояние кожи, но и влияет на системный уровень кортизола, психофизиологический статус пробанда и его эмоциональный фон [75]. В косметологии выделяется особый тренд «neuglow» на стыке науки и красоты, увязывающий психологическое благополучие и внешний вид, раскрывающий потенциал психодерматологии и нейрокосметики.

Сохраняющаяся на протяжении всей жизни человека функциональная и регуляторная связь по оси кожа—ЦНС является недооцененным фактором жизнедеятельности организма человека, включая вовлеченность в патогенез некоторых заболеваний ЦНС [13]. Кроме того, возможно, кожа является своеобразным «зеркалом», отражающим состояние нейроглии ЦНС [127, 189]. Отдельно стоит выделить микробиоту организма человека, включая микробиоту кожи. Исследования свидетельствуют о регуляторном вкладе микробиоты в общую

нейроиммуноэндокринную регуляцию в организме человека [256].

Таким образом, на современном этапе уже можно говорить, что косметический продукт следует рассматривать как мощное средство, «растворяющее барьер» между красотой и здоровьем, делая одно неотделимым от другого. Этот тезис получает все большее подтверждение ввиду развития положений контагиозной теории старения. Рассмотрение inflammaging как иммунометаболического процесса [79, 80, 150] клеточной сенильности, сенильного секреторного фенотипа (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP) [91, 184] позволило серьезно расширить понимание патофизиологической роли сенильных клеток в старении организма человека. Неконтролируемое увеличение количества сенильных клеток имеет неблагоприятные последствия, вплоть до роста неопластических процессов [8, 142]. Показана вовлеченность сенильных клеток (в случае их избыточного накопления) в патогенезе некоторых нозологических форм и патологических процессов: болезни Альцгеймера [30], когнитивных нарушений [41], сердечно-сосудистых заболеваний [167], [10], остеоартрита [113], метаболической дисфункции и сахарного диабета [172, 263], нарушения репродуктивной функции [219], саркопении [264], повышения восприимчивости к инфекционным агентам и роста неблагоприятных последствий/осложнений инфекционных заболеваний [46]. На примере мышей показано, что удаление сенильных клеток способствует увеличению продолжительности жизни животных [15], а трансплантация таковых — к резкому угасанию молодого и здорового организма [265].

Поначалу сенильность клетки является целиком внутриклеточным процессом. Но сенильные клетки, теряя способность делиться, не теряют метаболической активности. Являясь метаболически активными, они проявляют увеличенный по количеству и искаженный по составу гиперсекреторный фенотип, получивший название SASP, или senescence-messaging secretome (SMS) [207]. Таковой секретом затрагивает жизнедеятельность окружающих клеток и определяет генерализацию «процесса старения» [65, 133]. Не случайно введен термин «вторичная сенильность», отграниченный от термина «первичная сенильность» [4, 124, 179]. Вовлечение окружающих клеток в процесс сенильной трансформации приводит к формированию в тканях кластеров [273]. Вовлечение в патологический процесс сенильной трансформации иммун-

ных клеток предполагает реализацию механизмов диссеминации «эффекта старения» по всему организму человека [272]. «Пороговая теория» свидетельствует, что негативные явления в организме животных/человека развиваются лавинообразно при накоплении в ткани/органе/организме количества сенильных клеток выше определенного порога [263]. Основываясь на исследованиях на мышах, было сделано предположение, что такой порог может составлять 0,01% клеток конкретной ткани/органа или организма [263].

Показана роль сенильных клеток в старении кожи и патогенезе ее заболеваний [60, 250, 255]. В настоящее время признано, что по мере хронологического старения организма человека количество сенильных клеток в коже увеличивается [247]. Верно и наоборот, увеличение доли сенильных клеток в коже связано с нарастанием выраженности морфофункциональных признаков старения кожи [252, 253, 273]. Многочисленные исследования демонстрируют накопление в дерме сенильных фибробластов по мере взросления организма человека [70, 99, 103]. У людей пожилого возраста доля таковых клеток в дерме может достигать 15% [101]. Накопление с возрастом сенильных фибробластов в дерме происходит интенсивнее, чем накопление сенильных кератиноцитов в эпидермисе [99]. На примере клеток эпидермиса и дермы явно прослеживается гетерогенность картины клеточной сенильности [94, 184, 246, 262, 285]. По всей видимости, накопление сенильных клеток в тканях кожи происходит путем формирования очагов/кластеров [96, 273]. Изучается ассоциированный с сенильными клетками кожи секреторный фенотип SASP/SAASP (Skin Aging-Associated Secreted Proteins) [254], включая таковой, упакованный в экзосомы [61, 190]. Паракринное влияние на клетки в пределах тканей кожи (bystander effect) затрагивает интактные здоровые фибробласты, кератиноциты, меланоциты и макрофаги [276]. Сенильная трансформация затрагивает клетки базального слоя эпидермиса, приводя к выраженной секреции факторов SASP, токсичных для окружающих клеток эпидермиса и дермы [21, 262]. Показано неблагоприятное онкогенное влияние сенильных фибробластов на кератиноциты эпителия [131, 147].

Диффузии SASP дермального происхождения в эпидермис приводит к потере кератиноцитами устойчивости к воздействию УФ-облучения [147], стимулированию меланогенеза и формированию солнечного лентиго [271]. Показано дистантное влияние сенильных фибробластов на адипоциты

подлежащей жировой ткани [261] и макрофаги [183]. Компоненты SASP обуславливают «диссеминацию» сенильного фенотипа среди клеток эпидермиса и дермы, что в итоге приводит к достижению некоего «порога» численности таковых клеток, после которого негативные явления в коже развиваются лавинообразно. Таким образом можно объяснить временной разрыв между появлением первых гистологических признаков увеличения количества сенильных клеток и последующей манифестацией негативных симптомов в коже, а также быстрое увеличение количества сенильных клеток в коже и жировой ткани у здоровых индивидов после 60 лет [216, 217, 263, 265].

Возможно, основной клеткой эпидермиса, демонстрирующей однозначно трактуемые признаки сенильного фенотипа, является меланоцит [250, 252]. Увеличение количества р16-позитивных меланоцитов в эпидермисе происходит не только при УФ-облучении кожи, но и с возрастом — в закрытых от солнечного света отделах кожи [250]. Видимо, сенильные меланоциты играют центральную роль в старении кожи [108]. Сенильная трансформация меланоцита является его защитой от малигнизации [27, 93], но при этом сенильные меланоциты ускоряют старение/атрофию тканей кожи — и эпидермиса, и дермы [250]. Например, сенильные меланоциты определяют негативные изменения в эластических волокнах папиллярной дермы, провоцируя развитие морщин [252]. Также сенильные меланоциты вовлечены в развитие пигментных нарушений [123], отличаясь повышенным меланогенезом на ранней стадии сенильной трансформации [108, 273].

Изучается влияние УФ-излучения как наиболее выраженного фактора экспозомы [132] на формирование сенильного фенотипа клеток кожи [232, 273] и ассоциированного с этим фотостарения [78, 157]. Интенсивность генерации сенильных клеток в коже под воздействием УФ-излучения превышает таковую в результате хронологического старения кожи. Обусловленное воздействием УФ-лучей формирование сенильного клеточного фенотипа затрагивает практически все типы клеток в коже — кератиноциты, фибробласты, меланоциты, макрофаги, эндотелиоциты. Механизм инициации сенильной трансформации связан прежде всего с повреждением ДНК, включая генерацию циклобутанпиримидиновых димеров, и, как следствие, со стойкой активацией механизмов ответа клетки на повреждение ДНК (DNA-Damage Response, DDR) [21, 29, 42]. Сенильный фенотип клеток кожи, развившийся как

итог УФ-повреждения, отличается от сенильного фенотипа при хронологическом или репликативном старении клеток [21].

Естественно предположить, что старение кожи, особенно фотоиндуцированное, сопровождающееся накоплением избыточного количества сенильных клеток, способно оказывать дистантное (системное) старящее воздействие на клетки/ткани внутренних органов человека [7, 81]. Например, показано, что повреждение эпидермального барьера, аналогичное тому, что происходит при старении кожи, ассоциировано с увеличением циркулирующих в системном кровотоке провоспалительных цитокинов, являющихся компонентами SASP [106]. Таким образом, подавление генерации/накопления сенильных клеток в коже, видимо, способно не только улучшить состояние кожи [47, 60, 157], но и снизить интенсивность системного/генерализованного старящего воздействия, обусловленного старением самой кожи. Иными словами, целевое косметологическое воздействие на эпидермис/дерму/подкожную ткань для снижения количества сенильных клеток (или поддержания их количества ниже определенного порога) способно оказывать общее оздоравливающее/омолаживающее влияние на весь организм человека. Доказательство такового предположения способно поставить косметические меры на ту же ступень по важности системного сенолитического/сеноморфного воздействия вместе с регулярной физической нагрузкой [56], периодическим голоданием [73] или правильным сном [182].

Различные косметологические омолаживающие процедуры способствуют снижению количества сенильных клеток в коже, что, видимо, и приводит к длительному омолаживающему эффекту. Это показано на примере дермабразии [147], фотобиомодуляции [14, 278] и микроиглового RF-воздействия [271]. Видимо, регулярность таких процедур помогает поддерживать количество сенильных клеток ниже определенного критического порога.

Изучен широкий спектр активных компонентов (прежде всего растительного происхождения), обладающих потенциалом сенолитического и/или сеноморфного действия, — как для локального косметического использования, так и потенциально эффективных при системном применении [67, 138].

Осталось показать системные омолаживающие последствия косметического воздействия. Первые шаги уже сделаны. Показано, что нарушение эпидермального барьера приводит к увели-

чению циркулирующих в кровотоке провоспалительных цитокинов, являющихся компонентами SASP [106, 220], а применение косметических средств способно снижать содержание таковых в кровотоке человека [268].

Цель данного исследования *in vitro* — оценка дистантного действия сенильных дермальных фибробластов на клетки-реципиенты других органов, а также оценка способности растительных экстрактов и инъеклируемого препарата на основе поперечно-сшитой гиалуроновой кислоты влиять на развитие сенильного фенотипа в дермальных фибробластах и, опосредованно через это, оказывать влияние на дистантные клетки-реципиенты. В настоящем исследовании изучено действие первичных дермальных фибробластов человека, подвергшихся сенильной трансформации в результате УФ-С-опосредованного генотоксического стресса, на В-лимфоциты, гепатоциты и альвеолярные эпителиоциты. Также было оценено влияние экстрактов растений *Hippophae rhamnoides* (облепиха, О), *Aspalathus linearis* (ройбуш, Р), *Moringa oleifera* (моринга, М), *Kigelia africana* (кигелии, Кг) и инъеклируемого препарата на основе гиалуроновой кислоты (ГК-гель) на развитие сенильного фенотипа в первичных дермальных фибробластах человека в условиях генотоксического стресса. Была исследована способность экстрактов Р, О и ГК-геля влиять на дистантное действие поврежденных фибробластов на исследуемые клетки-реципиенты.

В качестве маркеров клеточного повреждения, ассоциированных с развитием фенотипа клеточной сенильности, оценивали уровень экспрессии Klotho, Parkin, SIRT6, VDR, Ki-67, CCN1, p16 и p65. Вовлечение в исследование ГК-геля обосновано широким применением продуктов такого рода в косметологической и дерматологической практике. Выбор растительных экстрактов обоснован широким их применением в разнообразных косметических рецептурах и изучением влияния экстрактов растений различных экологических ниш в рамках концепции ксеногормезиса¹ [105] — предполагаемой платформы комплексного изучения свойств растительного сырья и, как следствие, разработки стратегий его применения человеком в профилактической и лечебной практике [6].

¹ Фитохимикаты — это источник экологических стресс-сигналов низкой интенсивности [105, 237], генерируемых растениями и распространяемых в рамках единой экологической ниши. Таким образом, растения способны управлять процессами в биосфере [44]. Передачу такого сигнала от растений к животным в рамках единой среды обитания исследователи называют «ксеногормезисом» [20, 105, 139].

Материалы и методы

Клеточные культуры

В исследовании использовали неиммortalизованные (первичные) дермальные фибробласты человека DF-1 (из коллекции клеточных культур позвоночных Института цитологии РАН, Санкт-Петербург), полученные от 37-летней женщины. Линия имеет ограниченный репликативный потенциал: активное старение начинается на 25-м пассаже (>50 делений). Для модели генотоксического стресса применены клетки на 15-м пассаже, которая является стадией предсенилесценции, соответствующей зрелому возрасту кожи. Клетки культивировали в стандартных условиях (37 °С, 5% CO₂) в соответствующей питательной среде, согласно рекомендациям поставщика.

На втором этапе исследования проводили эксперименты с тремя сертифицированными культурами, полученными из коллекции клеточных культур позвоночных (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург): клеточная линия лейкоцитов периферической крови здорового человека (В-лимфоциты) (RPMI 1788); гепатоциты линии карциномы печени (HepG2); альвеолярные эпителиоциты линии аденокарциномы легкого (A549).

Моделирование генотоксического стресса и реализация дистантного действия

Схема исследования представлена на рис. 1. На первом этапе исследования были сформированы следующие группы (табл. 1).

На 15-м пассаже культуры дермальных фибробластов DF-1, соответствующем зрелому возрасту клеточной популяции, моделировали генотоксический стресс с помощью УФ-облучения типа С (УФ-С, 254 нм). В качестве источника излучения использовали бактерицидную лампу «Philips TUV 30W G30» («Philips», Нидерланды), установленную на расстоянии 30 см от поверхности

клеточного монослоя внутри вертикального ламинарного шкафа класса II. Все группы, за исключением интактного контроля (К1), подвергали УФ-облучению.

Перед облучением культуральную среду аспирировали и клетки дважды промывали стерильным фосфатно-солевым буфером (PBS, 1x), чтобы исключить фотозащитное действие компонентов питательной среды. Чашку Петри диаметром 100 мм и площадью 56,7 см² с монослоем фибробластов помещали под УФ-лампу без крышки для прямого облучения. Экспозиция составляла 30 мин, что соответствовало суммарной дозе УФ-облучения приблизительно 28–30 Дж/см². Параметры излучения на рабочем расстоянии предварительно определяли с помощью УФ-радиометра/дозиметра «ТКА-ПКМ 12» («ТКА», Россия). После УФ-облучения клетки дважды промывали раствором PBS и пересевали в соотношении 1:3, внося исследуемые продукты в соответствии с группой.

Через 2 сут клетки пересевали и повторно вводили тестируемые продукты. Супернатанты собирали в криовials по 1,5 мл и замораживали при –80 °С. На 6-е сутки после облучения клетки рассеивали на покровные стекла, через 24 ч фиксировали и проводили иммуноцитохимическое исследование на экспрессию ключевых сигнальных молекул, принимающих участие в механизме клеточного старения, формировании сенильного клеточного фенотипа и секреции SASP.

Второй этап исследования заключался в изучении дистантного эффекта супернатанта клеточной культуры дермальных фибробластов DF-1, содержащего клеточные метаболиты, включая пул разнообразных сигнальных молекул. Для этого супернатант от дермальных фибробластов, подвергнутых генотоксическому стрессу при введении экстрактов Р, О, а также ГК-геля, добавляли к культурам В-лимфоцитов, гепатоцитов и альвеолярных эпителиоцитов (см. рис. 1).

Таблица 1

Характеристика групп первого этапа исследования

№	Группа	Обозначение	Условия культивирования	Воздействие
1.1	Интактный контроль	К1	Стандартные условия	–
1.2	Негативный контроль	НК1	Генотоксический стресс	Физиологический раствор
1.3	Тест-группа	Р1	Генотоксический стресс	Экстракт Р (100 мкг/мл)
1.4	Тест-группа	М1	Генотоксический стресс	Экстракт М (100 мкг/мл)
1.5	Тест-группа	О1	Генотоксический стресс	Экстракт О (100 мкг/мл)
1.6	Тест-группа	Кг1	Генотоксический стресс	Экстракт Кг (100 мкг/мл)
1.7	Тест-группа	ГК1	Генотоксический стресс	ГК-гель (разведение 1:50)

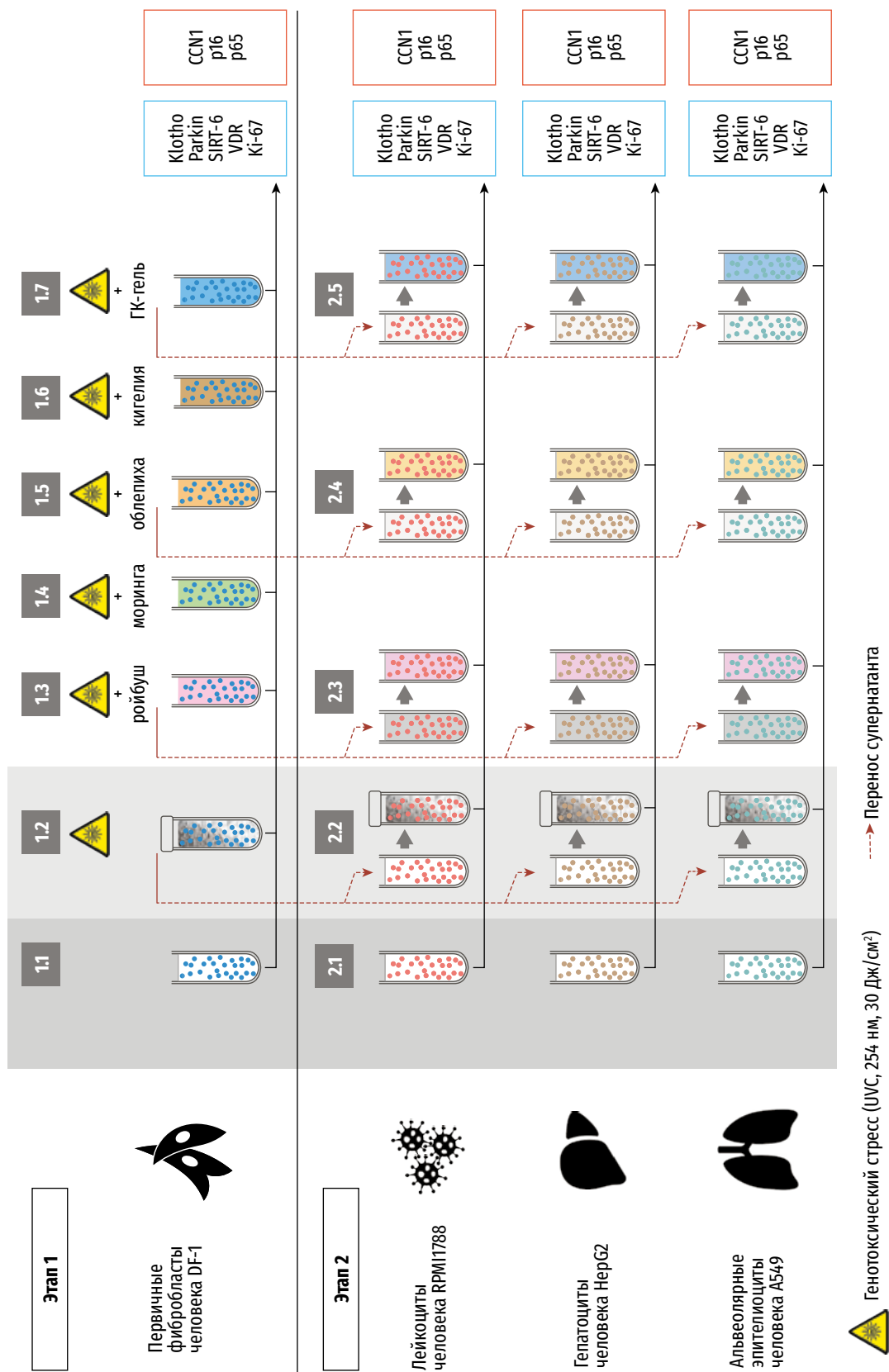


Рис. 1. Графическое представление дизайна эксперимента. ГК-гель — препарат на основе гиалуроновой кислоты

На втором этапе исследования были сформированы следующие группы (табл. 2).

После субкультивирования клетки рассеивали по флаконам площадью 25 см², размораживали супернатант и добавляли по 1,5 мл к среде для культивирования. Через 72 ч изготавливали мазки из клеточной культуры В-лимфоцитов RPMI 1788 или, в случае HerG2 и A549, культуры рассеивали на круглые покровные стекла.

Иммуноцитохимическое исследование

Для иммуноцитохимического исследования адгезионные клетки (DF-1, HerG2, A549) культивировали на покровных стеклах Menzel-Gläser (Германия) диаметром 6 мм до формирования монослоя. Из суспензионной клеточной культуры (RPMI 1788) получали мазки на предметных стеклах, покрытых поли-L-лизинном, с помощью центрифуги «Супореп-4» («Nanbei», КНР). Все образцы фиксировали 4% раствором параформальдегида в течение 15 мин при комнатной температуре и промывали стерильным PBS. После фиксации образцы хранили при 4 °С не более 2 нед.

Перед окрашиванием клетки пермеабелизовали 0,1% раствором «Triton X-100» («MP Biomedicals», США) в течение 10 мин и блокировали неспецифические сайты связывания 1% раствором бычьего сывороточного альбумина («Биолот», Россия) в PBS в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем образцы инкубировали с соответствующими первичными антителами во влажной камере. Характеристики, разведения и условия инкубации для каждого антитела представлены в табл. 3.

Инкубацию с вторичными антителами Anti-Mouse IgG (H+L), конъюгированными с флюорохромами 488 и 647 (1:100, «ABclonal», Китай), проводили во влажной камере в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток окрашивали Hoechst 33342 («Servicebio», Китай), разведённым до концентрации 10 мкг/мл (PBS, pH=7,5), в течение 1 мин в темноте. Готовые препараты заключали под покровные стекла в монтирующую среду Fluoromount/Plus («Diagnostic Biosystems», США).

Изображения получали с использованием конфокального лазерного сканирующего микроскопа «ZEISS LSM 800» («Carl Zeiss», Германия). Анализ изображений выполняли с помощью программного обеспечения («Carl Zeiss», Германия) и ImageJ («Fiji», «National Institutes of Health», США).

MTT-тест

Цитотоксичность экстрактов ройбуша, моринги, облепихи, кигелии и ГК-геля оценивали с использованием метилтетразолиевого теста (MTT) через 24 ч после добавления к клеткам дермальных фибробластов DF-1.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в GraphPad Prism 8.0.2. При нормальном распределении во всех сравниваемых группах использовали метод дисперсионного анализа ANOVA. В случае равенства дисперсий применяли ANOVA с последующим post-hoc тестом Даннетта для сравнения с контрольной группой. Если предположение о равенстве дисперсий нарушалось хотя бы в одной

Таблица 2

Характеристика групп второго этапа исследования

№	Группа	Обозначение	Клетки-реципиенты	Воздействие
2.1	Интактный контроль	K2	В-лимфоциты, гепатоциты или альвеолярные эпителиоциты	Физиологический раствор
2.2	Негативный контроль	HK2	В-лимфоциты, гепатоциты или альвеолярные эпителиоциты	Супернатант от дермальных фибробластов после генотоксического стресса
2.3	Тест-группа	P2	В-лимфоциты, гепатоциты или альвеолярные эпителиоциты	Супернатант от дермальных фибробластов после генотоксического стресса и культивирования с экстрактом ройбуша (100 мкг/мл)
2.4	Тест-группа	O2	В-лимфоциты, гепатоциты или альвеолярные эпителиоциты	Супернатант от дермальных фибробластов после генотоксического стресса и культивирования с экстрактом облепихи (100 мкг/мл)
2.5	Тест-группа	GK2	В-лимфоциты, гепатоциты или альвеолярные эпителиоциты	Супернатант от дермальных фибробластов после генотоксического стресса и культивирования с ГК-гелем (разведение 1:50)

Первичные антитела, использованные для иммуноцитохимического анализа

Наименование	Вид	Клональность	Производитель	Разведение	Продолжительность, температура инкубации
Klotho beta (KLB)	Кролик	Поликлональные	Cloud-Clone Corp.	1:50	Ночь, +4 °С
Parkin (PARK2)	Кролик	Поликлональные	Cloud-Clone Corp.	1:50	Ночь, +4 °С
Sirtuin 6 (SIRT6)	Кролик	Поликлональные	Cloud-Clone Corp.	1:50	Ночь, +4 °С
Рецептор витамина D (VDR)	Кролик	Поликлональные	Affinity Biosciences	1:150	1 ч, комнатная температура
CCN1 (Cyr61)	Кролик	Поликлональные	Affinity Biosciences	1:200	Ночь, +4 °С
Ki-67	Мышь	Моноклональные	Cloud-Clone Corp.	1:100	1 ч, комнатная температура
p16INK4A (CDKN2A)	Кролик	Поликлональные	Affinity Biosciences	1:100	Ночь, +4 °С
NF-κB p65 (RELA)	Мышь	Моноклональные	Cloud-Clone Corp.	1:200	Ночь, +4 °С

группе, использовали дисперсионный анализ Уэлча (Welch's ANOVA) с последующим множественным сравнением по методу Даннетта Т3. Если распределение хотя бы в одной группе отличалось от нормального, использовали критерий Крускала—Уоллиса с последующим *post-hoc* анализом (тест Данна). Данные нормального распределения представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), данные ненормального распределения — как медиана с квартилями ($Me [Q1-Q3]$). Уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

МТТ-тест

Проведенный МТТ-тест показал, что ни один из тестируемых продуктов в заданных концентрациях не обладал цитотоксическим свойством (результаты не показаны). Наоборот, все продукты оказывали положительное влияние на жизнеспособность клеток DF-1.

Генотоксический стресс в культуре первичных фибробластов человека

При анализе, включающем все экспериментальные группы, с использованием критерия Крускала—Уоллиса с последующим *post-hoc* анализом (тест Данна) при моделировании генотоксического стресса в культуре первичных фибробластов человека были выявлены следующие изменения в негативном контроле (группа НК1) по сравнению с интактным контролем (группа К1), *рис. 2*:

- статистически значимое снижение экспрессии белков Klotho ($p < 0,05$), SIRT6 ($p < 0,01$), VDR ($p < 0,05$) и Ki-67 ($p < 0,001$);

- статистически значимое повышение экспрессии белков CCN1 ($p < 0,05$), p16 ($p < 0,05$) и p65 ($p < 0,01$).

Экспрессия маркера Parkin значимо не отличалась от уровня в контрольной группе К1.

Таким образом, исследуемая модель генотоксического стресса приводила к изменению экспрессии белков, затрагивающих широкий спектр процессов жизнедеятельности и механизмов стресс-реагирования клеток: функционирование ДНК, митохондриальный гомеостаз, клеточный цикл, реализацию сенильного фенотипа и синтез/секрецию SASP.

Реализация генотоксического стресса в культуре первичных фибробластов в присутствии тестируемых продуктов привела к следующим изменениям по сравнению с негативным контролем (группа НК1), *см. рис. 2, рис. 3*:

- в группе P1 наблюдали статистически значимое повышение экспрессии Klotho ($p < 0,01$), Parkin ($p < 0,05$) и SIRT6 ($p < 0,05$), а также значимое снижение экспрессии CCN1 ($p < 0,001$);
- в группе M1 выявлено статистически значимое повышение экспрессии Ki-67 ($p < 0,01$) и значимое снижение экспрессии p65 ($p < 0,01$);
- в группе O1 зафиксировано статистически значимое снижение экспрессии p16 ($p < 0,01$);
- в группе Kг1 отмечено статистически значимое повышение экспрессии Klotho ($p < 0,01$), Parkin ($p < 0,05$), SIRT6 ($p < 0,05$) и VDR ($p < 0,01$), а также значимое снижение экспрессии CCN1 ($p < 0,01$);
- в группе ГК1 обнаружено статистически значимое повышение экспрессии Klotho ($p < 0,01$), Parkin ($p < 0,05$) и SIRT6 ($p < 0,05$), а также значимое снижение экспрессии CCN1 ($p < 0,05$).

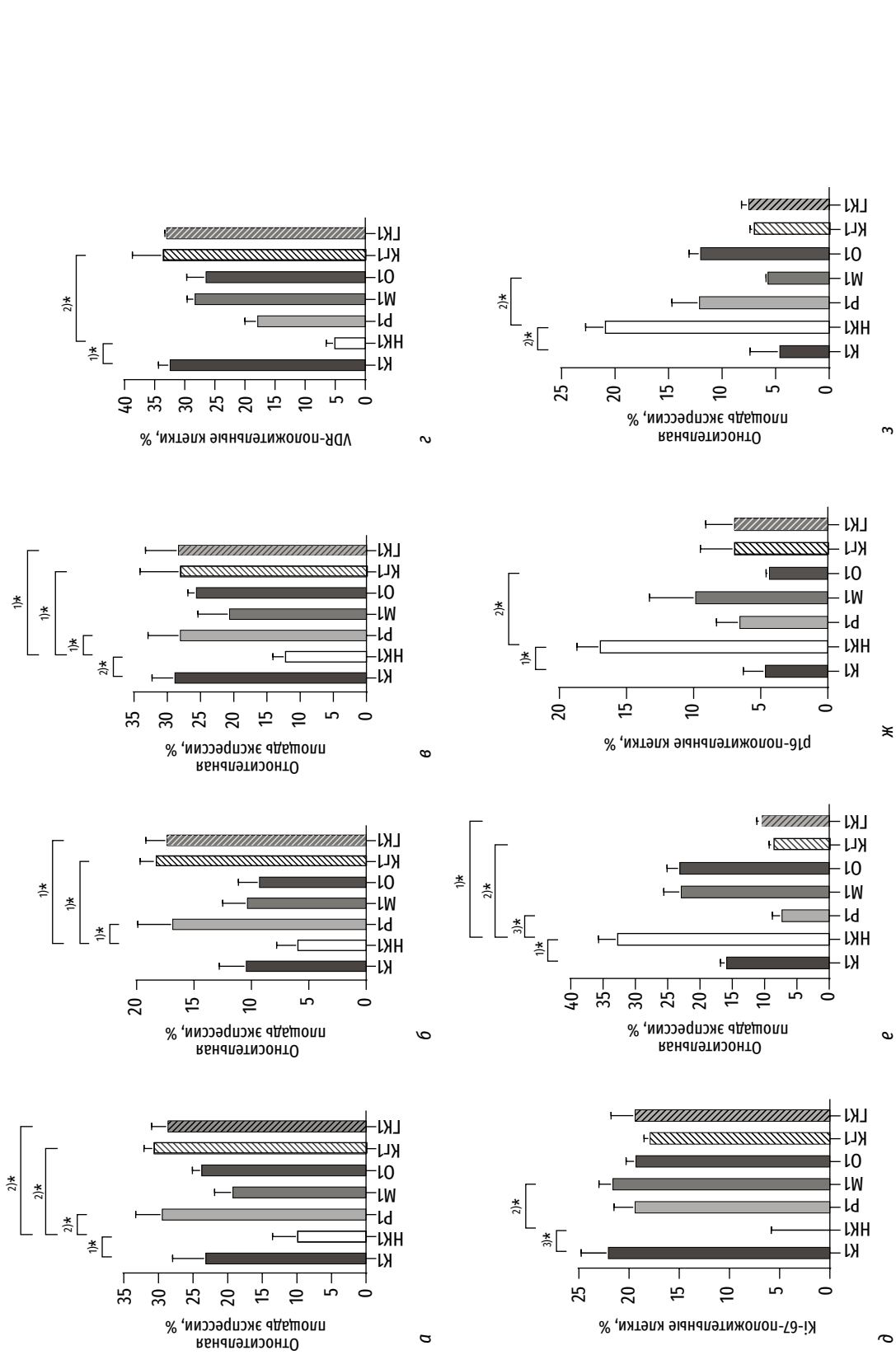


Рис. 2. Влияние генотоксического стресса на экспрессию белков в культуре первичных фибробластов человека при добавлении в питательную среду тестируемых продуктов: а — Кюйхо; б — Parkin; в — SIRT6; г — VDR; д — Ki-67; е — CCN1; ж — p16; з — рb5 — в группах интактного контроля (К1), Р1, М1, О1, ГК1 и Кс1 по сравнению с группой негативного контроля (НК1). Здесь и на рис. 4–6: группы: К — интактный контроль; НК — негативный контроль; Р — ройбуи; М — моринга; О — облепиха; Кс — кигглия; ГК — препарат на основе гиалуроновой кислоты. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1–Q3]). Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Крускала–Уоллиса с последующим тестом Данна. Уровень значимости: 1)* $p < 0,05$; 2)* $p < 0,01$; 3)* $p < 0,001$

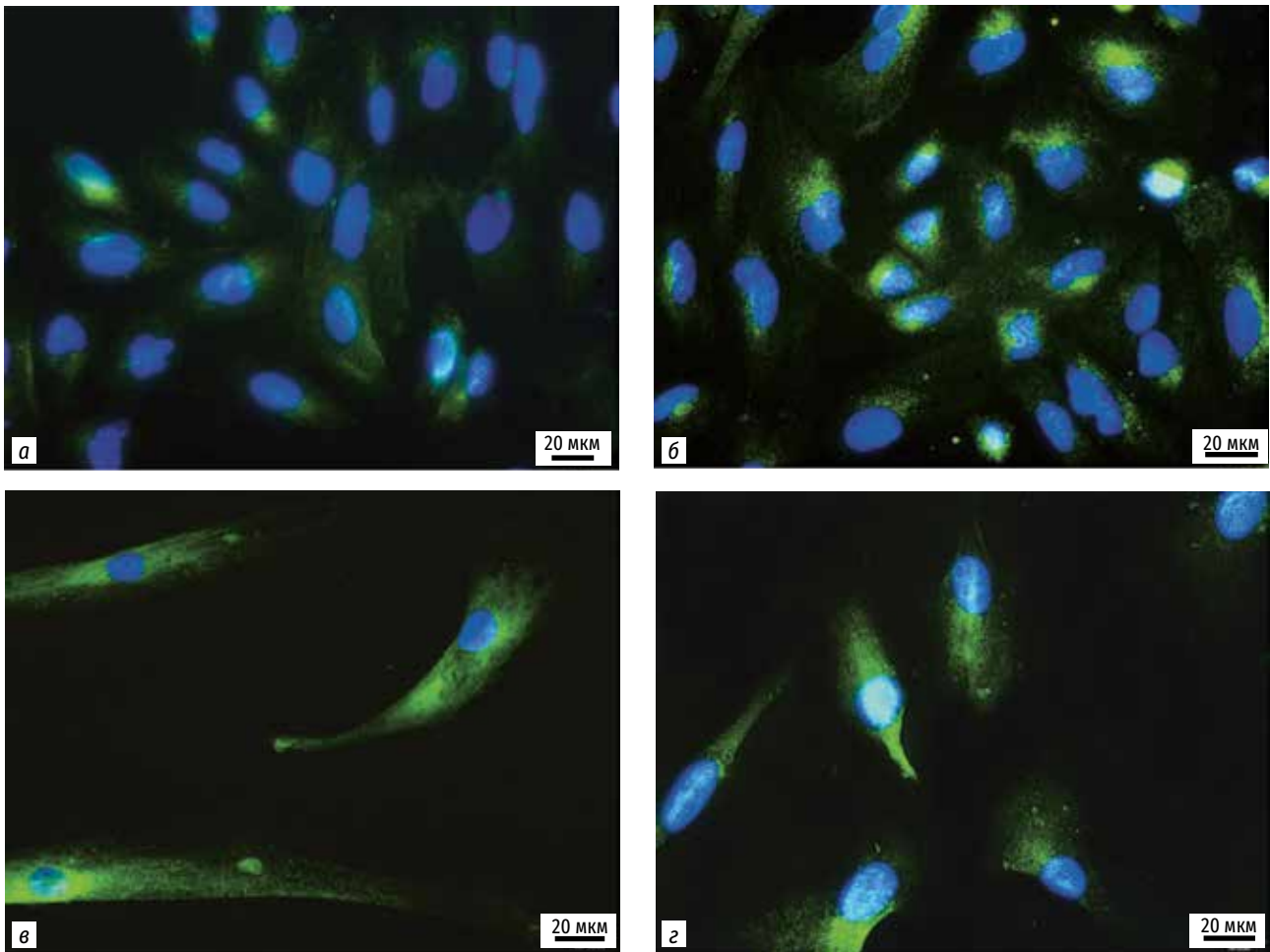


Рис. 3. Репрезентативные иммунофлуоресцентные микрофотографии, демонстрирующие экспрессию белка SIRT6 в первичных фибробластах человека в группах: а — негативный контроль (НК1); б — P1; в — Kz1; г — GK1. Белок SIRT6 детектирован с помощью антител, меченных Alexa Fluor 488 (зелёный сигнал). Ядра окрашены красителем Hoechst 33342 (синий сигнал). Ув. 400

Все тестируемые образцы оказывали позитивное воздействие на фибробласты человека в условиях воздействия генотоксического стресса. Наиболее широкий спектр позитивного воздействия был выявлен в группах Kz1 и P1, инъектируемого ГК-геля (ГК1). Из всех тестируемых образцов только в группе O1 статистически значимо подавлялась экспрессия фактора p16 в культуре фибробластов человека в условиях генерируемого генотоксического стресса. Фактор p16 является одним из важнейших маркеров при верификации сенильного статуса клеток. Только в группе M1 выявлено подавление экспрессии фактора p65, который имеет прямое отношение к inflammaging. Только в группе Kz1 показана стимуляция экспрессии рецептора к витамину D (VDR).

Таким образом, разнородные тестируемые продукты оказывают защитное действие на фибробласты в условиях генотоксического стресса, — таковое действие специфично для каждого продукта.

Дистантное действие поврежденных фибробластов на В-лимфоциты, гепатоциты и альвеолярные эпителиоциты

На втором этапе исследования осуществляли перенос супернатанта культуры поврежденных фибробластов в культуры интактных В-лимфоцитов периферической крови здорового человека RPMI 1788, гепатоцитов HepG2 и альвеолярных клеток легкого A549 (см. рис. 1). Перенос супернатанта осуществляли из культуры фибробластов группы негативного контроля (НК2) и таковых, культивировавшихся в присутствии тестируемых ингредиентов (группы P2, O2 и GK2). Как и на первом этапе исследования, определяли экспрессию белков Klotho, Parkin, SIRT6, VDR, Ki-67, CCN1, p16 и p65. Полученные данные сравнивали между собой и с экспрессией указанных белков в интактных клетках-реципиентах группы контроля K2 — отдельно для каждого типа клеток-реципиентов.

Перенос супернатанта культуры первичных фибробластов в культуру В-лимфоцитов периферической крови здорового человека RPMI1788

Интактные В-лимфоциты отличались выраженной экспрессией SIRT6, умеренной экспрессией CCN1 и Parkin (рис. 4). Экспрессия остальных факторов уступала обозначенным.

Перенос супернатанта культуры поврежденных первичных фибробластов в культуру интактных В-лимфоцитов (НК2) привел к статистически значимому снижению экспрессии белка SIRT6 ($p < 0,05$) по сравнению с интактными В-лимфоцитами контрольной группы К2 (см. рис. 4). В В-лимфоцитах не обнаружена экспрессия белка p16, а уровень остальных маркеров статистически значимо не отличался от контрольной группы К2.

В результате культивирования В-лимфоцитов в среде от первичных фибробластов, которые подвергались генотоксическому стрессу в присутствии тестируемых веществ, был продемонстрирован положительный эффект. Во всех трёх опытных группах (P2, O2, GK2) наблюдали однонаправленные и статистически значимые изменения (по сравнению с группой НК2) в экспрессии белков Parkin, VDR, Ki-67 и CCN1. При этом для маркеров Klotho, SIRT6 и p65 (NF-κB) статистически значимых отличий между группой НК2 и группами, обработанных продуктами, выявлено не было.

По сравнению с группой НК2, в опытных группах отмечали следующие изменения:

- в группе P2 значимо увеличивались Parkin ($p < 0,05$), VDR ($p < 0,05$) и Ki-67 ($p < 0,05$), тогда как CCN1 был значимо снижен ($p < 0,05$);
- в группе O2 отмечали значимое повышение Parkin ($p < 0,05$) и снижение CCN1 ($p < 0,01$);
- в группе GK2 статистически значимо повышался уровень Parkin ($p < 0,05$), VDR ($p < 0,05$) и Ki-67 ($p < 0,01$).

Перенос супернатанта поврежденных в результате генотоксического влияния фибробластов приводил к подавлению экспрессии SIRT6 в интактных В-лимфоцитах здорового человека. Применение трех тестируемых продуктов не купировало данный процесс (см. рис. 4). Это примечательно в контексте реакции первичных фибробластов, подвергшихся генотоксическому стрессу, где добавление в среду культуры клеток экстракта P и ГК-геля способствовало росту экспрессии SIRT6 (см. рис. 2). И наоборот, применение экстракта O в условиях генотоксического стресса не приводило к статистически значимому изменению экспрессии Parkin в первичных фибро-

бластах (в сравнении с группой негативного контроля НК1), см. рис. 2, но перенос супернатанта этой группы обеспечивал статистически значимую стимуляцию экспрессии Parkin в В-лимфоцитах (в сравнении с группой негативного контроля НК2), см. рис. 4. Аналогичные изменения наблюдали для экстракта P и ГК-геля в отношении маркеров VDR и Ki-67 (см. рис. 2, 4).

Это является примером гетерогенности реакции клеток, обусловленной особенностями фенотипирования разных типов клеток и разными механизмами реализации негативного воздействия на первом и втором этапах исследования.

Перенос супернатанта культуры первичных фибробластов в культуру гепатоцитов HepG2

Интактные гепатоциты демонстрировали выраженную экспрессию всех восьми тестируемых маркеров (рис. 5). Перенос супернатанта от поврежденных фибробластов (группа НК2) вызвал статистически значимое снижение экспрессии белков Klotho ($p < 0,001$) и Ki-67 ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой К2. Содержание Parkin, SIRT6, VDR, CCN1, p16 и p65 значимо не отличалось.

Культивирование гепатоцитов в среде с добавлением супернатанта поврежденных фибробластов, культивировавшихся с тестируемыми продуктами, привело к избирательным эффектам. В группе P2 значимо повышались Parkin ($p < 0,05$) и SIRT6 ($p < 0,01$). В группе O1 значимо повышался Parkin ($p < 0,05$). В группе GK2 значимо повышался Klotho ($p < 0,01$).

Таким образом, вторичный ответ гепатоцитов был специфичным для каждого тестируемого на первом этапе продукта.

Перенос супернатанта культуры первичных фибробластов в культуру клеток легкого A549

Интактные альвеолярные эпителиоциты демонстрировали выраженную экспрессию всех восьми тестируемых маркеров (рис. 6). Перенос супернатанта культуры поврежденных первичных фибробластов в культуру альвеолярных эпителиоцитов (группа НК2) привел к статистически значимому подавлению экспрессии белков Klotho ($p < 0,001$), SIRT6 ($p < 0,0001$), VDR ($p < 0,001$) и CCN1 ($p < 0,001$) по сравнению с интактными клетками контрольной группы К2 (см. рис. 6). Экспрессия Parkin, Ki-67, p16 и p65 значимо не отличалась от контрольной группы.

Культивирование альвеолярных эпителиоцитов в среде с добавлением супернатанта поврежденных фибробластов, культивировавшихся с тестируемыми продуктами, выявило комплексные и статисти-

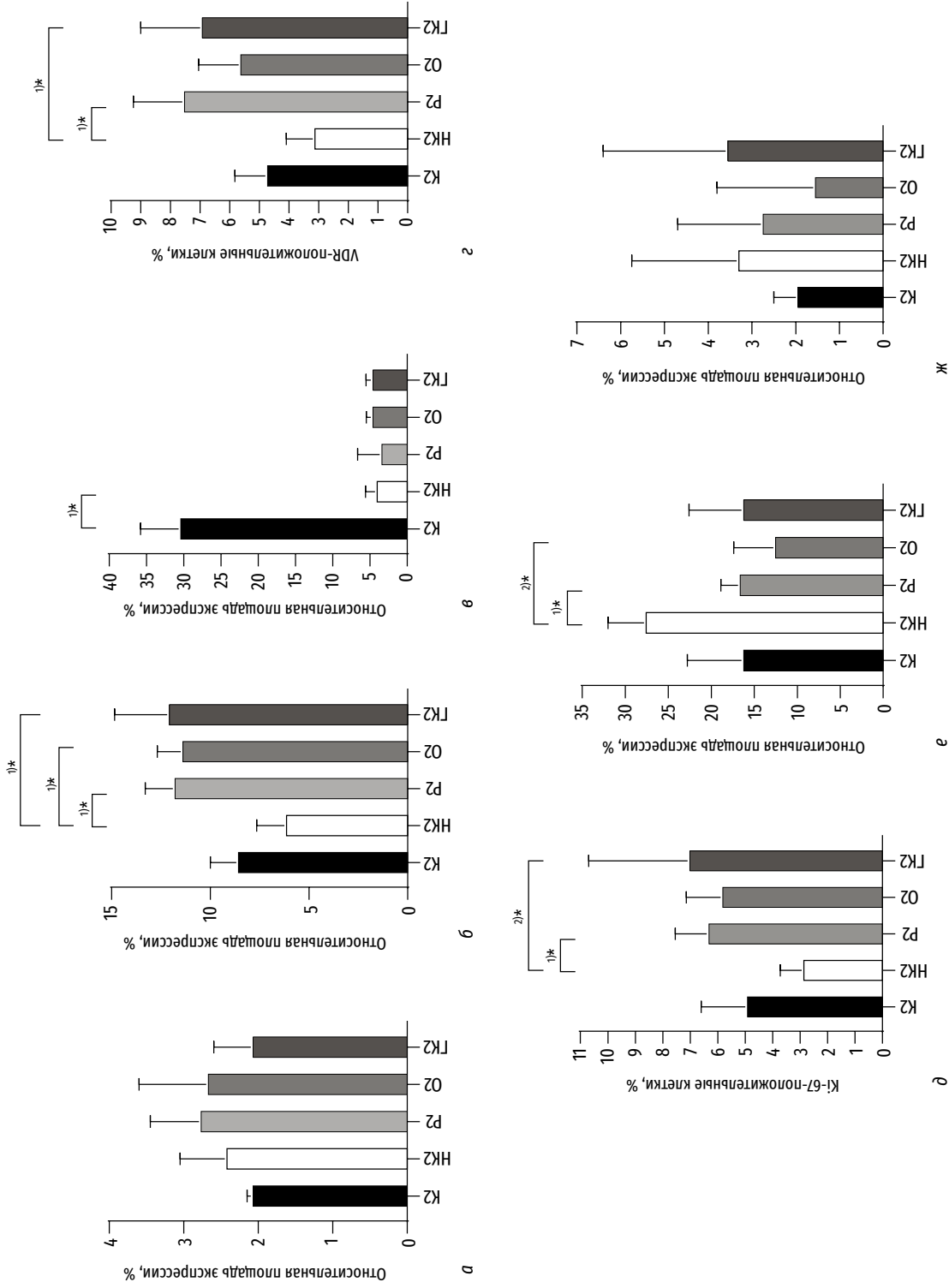


Рис. 4. Влияние супернатанта культуры фибробластов, подвергнутых генотоксическому стрессу, на экспрессию белков в культуре В-лимфоцитов человека RPMI1788: а — K1010; б — Pa-kin; в — SIRT6; г — VDR; д — Ki-67; е — CCN1; ж — p65 — в группах интактного контроля (К2), Р2, О2 и ГК2 по сравнению с группой негативного контроля (НК2). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1—Q3]). Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Коускала—Уоллиса с последующим тестом Данна.

Уровень значимости: 1)* $p < 0.05$; 2)* $p < 0.01$

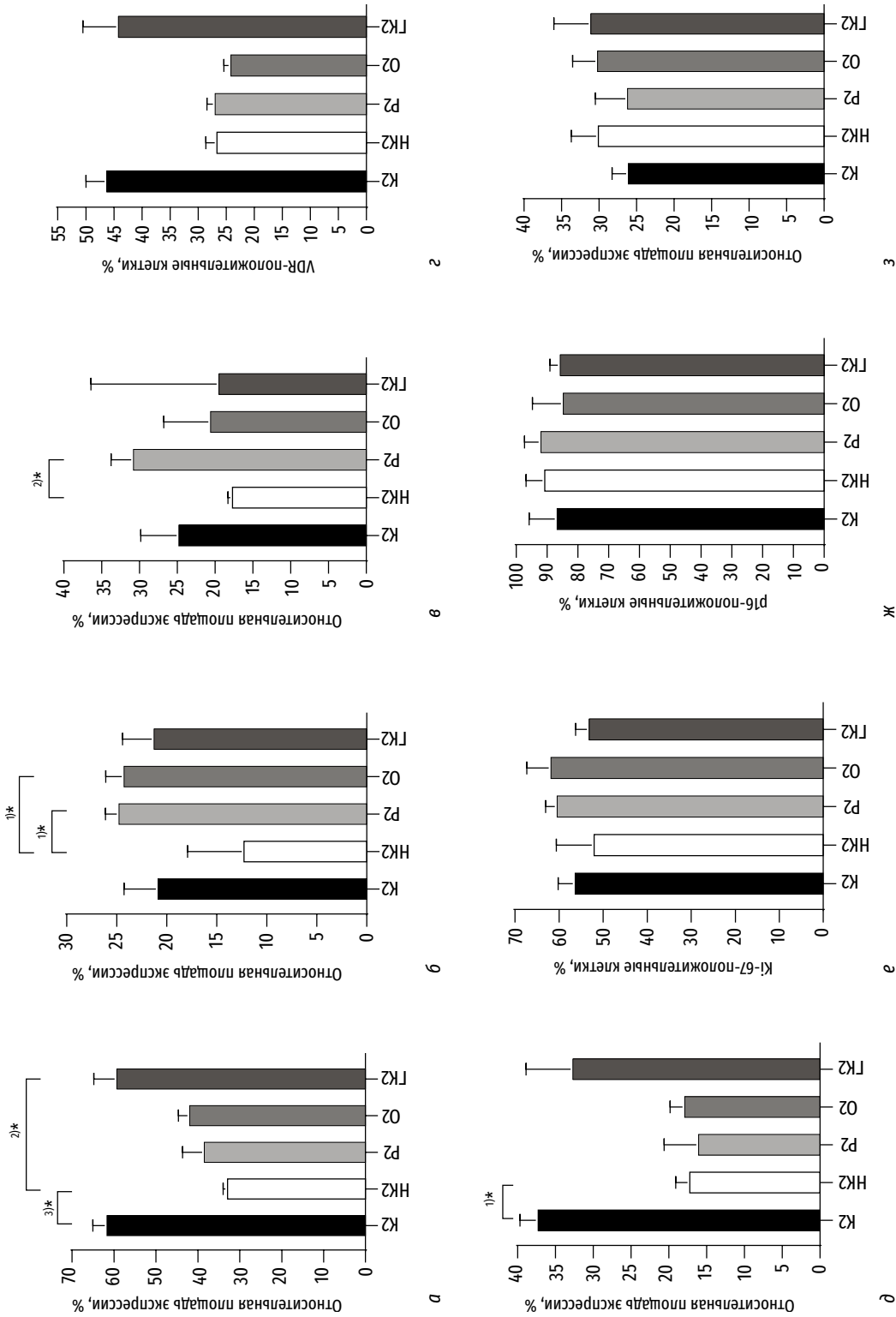


Рис. 5. Влияние супернатанта культуры фибробластов, подвернутых генотоксическому стрессу, на экспрессию белков в культуре гепатоцитов человека HepG2: а — K1oh; б — Pargin; в — SIRT6; г — VDR; д — Ki-67; е — CCN1; ж — p16; з — p65 — в группах интактного контроля (К2), Р2, О2 и GK2 по сравнению с группой негативного контроля (НК2). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1–Q3]). Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Крускала–Уоллиса с последующим тестом Данна.

Уровень значимости: 1)* $p < 0.05$; 2)* $p < 0.01$; 3)* $p < 0.001$

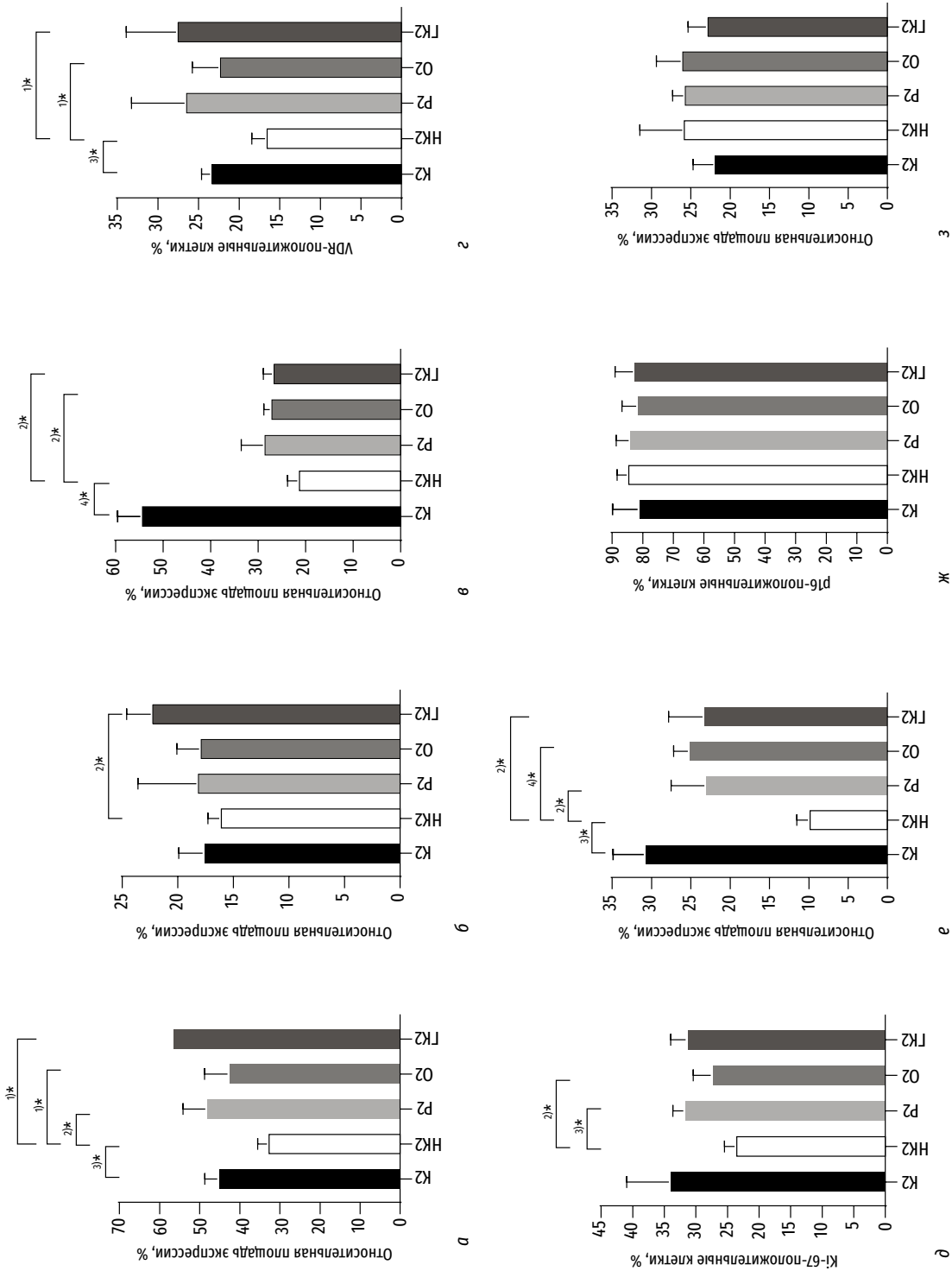


Рис. 6. Влияние супернатанта культуры фибробластов, подвергнутых генотоксическому стрессу, на экспрессию белков в культуре альвеолярных эпителиоцитов человека А549: а — Кюно; б — Parkin; в — SIRT6; г — VDR; д — Ki67; е — CCN1; ж — p16; з — p65 — в группах интактного контроля (К2), Р2, О2 и ГК2 по сравнению с группой негативного контроля (НК2). Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (M±SD). Статистическую значимость различий определяли с помощью дисперсионного анализа с поправкой Уэлча (Welch's ANOVA) с последующим тестом Даннетта для множественных сравнений.

Уровень значимости: 1)* $p < 0,05$; 2)* $p < 0,01$; 3)* $p < 0,001$; 4)* $p < 0,0001$

чески значимые изменения. При этом отмечена сходная динамика для Klotho и CCN1.

Наблюдали следующие паттерны ответа (в сравнении с группой НК2):

- в группе P2: значимое повышение экспрессии Klotho ($\rho < 0,01$), Ki-67 ($\rho < 0,001$) и CCN1 ($\rho < 0,01$);
- в группе O2: значимое повышение экспрессии Klotho ($\rho < 0,05$), SIRT6 ($\rho < 0,01$), VDR ($\rho < 0,05$), Ki-67 ($\rho < 0,01$) и CCN1 ($\rho < 0,0001$);
- в группе ГК2: значимое повышение экспрессии Klotho ($\rho < 0,05$), Parkin ($\rho < 0,01$), SIRT6 ($\rho < 0,01$), VDR ($\rho < 0,05$) и CCN1 ($\rho < 0,01$).

Реакция альвеолярных эпителиоцитов на воздействие супернатанта поврежденных фибробластов была наиболее выраженной среди трёх типов тестируемых клеток-реципиентов.

Биологическая роль белков Klotho, Parkin, SIRT, VDR, Ki-67, CCN1, p16, p65 в организме человека

Трансмембранный белок Klotho с выраженным паракринным действием является многообещающей терапевтической мишенью [68, 222]. Выделяют α -Klotho, β -Klotho и γ -Klotho. Наиболее изученным является α -Klotho, активность которого ассоциирована с механизмами сохранения молодости и защиты клеток от сенильного фенотипирования [107, 134, 135]. Экспрессия Klotho отмечена во многих клетках организма человека, а его количество в клетках снижается после 40 лет [152]. Белок β -Klotho наиболее представлен в печени, поджелудочной железе и жировой ткани. Сверхэкспрессия Klotho приводит к увеличению продолжительности жизни мышей, дефицит Klotho приводит к ускорению их старения. С возрастом содержание Klotho в клетках организма мышей снижается [137]. Klotho действует как корецептор FGF и как гуморальный фактор, опосредующий внутриклеточные сигнальные пути, ассоциированные с трансформирующим фактором роста β (TGF- β), толл-подобными рецепторами (TLR), ядерным транскрипционным фактором κ B (NF- κ B), ренин-ангиотензиновой системой (РАС) и митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [281]. Циркулирующий Klotho рассматривается как биомаркер оценки старения организма и определения биологического возраста [130].

В исследованиях показано антисенильное действие Klotho на клетки сосудистого эндотелия [49, 111], β -клетки панкреатических островков [258] и кортикальные нейроны [222].

Благодаря антисенильному действию Klotho замедляет развитие почечного фиброза [170]. Klotho также влияет на фенотип и функции иммунных клеток (моноцитов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), регулирует выработку воспалительных факторов, что влияет на течение процессов inflammaging и фиброзирование [281]. Показано противовоспалительное действие и действие anti-inflammaging, что реализуется через подавление инфламасомы и транскрипционного фактора NF- κ B [196].

Применительно к клеткам кожи выявлено, например, что Klotho способствует увеличению УФ-Б-резистентности HaCaT кератиноцитов за счет подавления ядерной транслокации транскрипционного фактора NF- κ B, и наоборот, УФ-Б-ассоциированное воспаление ассоциировано с дефицитом Klotho [275]. Ретиноевая кислота стимулирует синтез кератиноцитами ГК через Klotho-регулируемый каскад рецептора EGFR [62]. Сверхэкспрессия Klotho блокировала развитие фотоповреждений, вызванных УФ-Б-облучением, в стволовых клетках жировой ткани (ADSC), культивируемых совместно с фибробластами человека [76]. Сенолитики восстанавливают активность α -Klotho в организме мышей и человека [283].

Белок Parkin экспрессируется во многих клетках организма человека. Значительная экспрессия показана в фибробластах и эпителиоцитах легкого, умеренная — в гепатоцитах и В-лимфоцитах. Parkin является центральным звеном регуляции клеточной митохондриальной динамики. Митофагия и митохондриальная динамика связаны между собой, и нарушение их взаимодействия играет важную роль в процессах старения [180, 188]. Несвоевременное удаление поврежденных митохондрий или разрушение нормально функционирующих митохондрий может привести к гибели клеток за счет усиления аутофагии. В связи с этим, процесс митофагии должен быть четко сбалансирован и ограничиваться элиминацией только дисфункциональных органелл [151, 241].

В настоящий момент известен основной сигнальный путь митофагии, реализуемый митохондриальными белками, — Parkin-зависимый, убиквитин-опосредованный каскад [225]. В культуре клеток фибробластов с дефектным Parkin наблюдают снижение процессов аутофагии, вызванное нарушением слияния аутофагосом и лизосом. Нарушение пути аутофагосома-лизосома в клетках с нарушением обмена белка способствует накоплению в клетке убиквитинируемых субстратов

и нарушению протеасомной деградации, что приводит к накоплению в митохондриях дефектных белков [89]. Снижение содержания Parkin может являться признаком серьезной митохондриальной дисфункции и развития сенильного фенотипа клетки [12]. И наоборот, поддержание его активности предотвращает развитие сенильности клеток [63].

Сиртуины (SIRT) — это семейство эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью [92]. Активно изучается белок из семейства сиртуинов SIRT6, который, по результатам многочисленных исследований, ассоциирован с увеличением продолжительности жизни млекопитающих. SIRT6 является важным транскрипционным фактором, определяющим стабильность генома, теломерную полноценность и метаболический гомеостаз [50, 177]. Истощение пула SIRT6 приводит к аномальной структуре теломер и потере концевых последовательностей при репликации ДНК, в результате чего наблюдают нестабильность генома и сенильную трансформацию клеток [19]. SIRT6 играет важную роль в регуляции процессов репарации ДНК. SIRT6 ассоциируется с хроматином, фланкирующим двуниевые разрывы ДНК (DSB), тем самым стабилизируя белки репарации двуцепочечных разрывов ДНК (при соединении негомологичных концов DSB) и способствуя эффективной репарации этих разрывов [90].

Деацетилирование гистонов сиртуинами имеет важное значение для активной транскрипционной репрессии генных сетей, связанных со старением клетки [120]. SIRT6 функционирует в специфических промоторах генов-мишеней NF-κB, ослабляя экспрессию генов. Нокаутированные по гену SIRT6 мыши имеют малый размер, более подвержены болезням, у них хуже восстанавливаются повреждения ДНК, и животные умирают через месяц после рождения [175]. Активация SIRT6 приводит к увеличению продолжительности жизни животных [206]. SIRT6 с разной степенью выраженности экспрессируется в дермальных фибробластах, гепатоцитах, альвеолярных эпителиоцитах и В-лимфоцитах.

Рецептор витамина D (VDR) является «точкой опоры» воздействия веществ, объединенных понятием «витамин D». Это белковый транскрипционный фактор, лигандами которого (с разной аффинностью) являются метаболиты каскада витамина D — прежде всего кальцитриол. Он играет ключевую роль в регуляции многих биологических процессов в организме человека, влияя

на активность порядка 1000 генов (3% генома), при экспрессии во всех тканях организма и широким спектре дирижируемых функций [48, 118]. Экспрессия VDR продемонстрирована в клетках различных типов: эндотелиальных, клетках гладкой мускулатуры сосудов, нейральных стволовых, нейронах, астроцитах, фибробластах, остеобластах, эпителиальных, гепатоцитах, моноцитах, макрофагах, В-лимфоцитах [31, 74, 122, 259]. Витамин D способствует профилактике и «лечению» сенильности различных клеток, а его дефицит, наоборот, способствует развитию таковой [32, 54, 209]. Эти механизмы можно представить схематически (рис. 7).

Антисенильное действие витамина D задействует широкий спектр механизмов, включающий регуляцию клеточного цикла [212], подавление окислительного стресса [231], удлинение теломер [24], подавление секреции SASP [215] — в том числе через подавление NF-κB [58]. Активность рецептора VDR необходима для запуска антисенильных клеточных механизмов [53, 266]. Снижение активности VDR провоцирует развитие сенильного фенотипа клеток [53, 104, 161]. Витамин D и рецептор VDR играют важную роль в защите кожи от старения [9]. Активация VDR повышает экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, такие как СОД и глутатионпероксидаза. Эти ферменты защищают клетки кожи от окислительного стресса [202]. Активация VDR оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов, являющихся компонентами SASP, — IL-6, TNF-α и медиаторов воспаления [244].

Арест клеточного цикла ассоциирован с изменением уровня белка Ki-67 (MKI67) — негистонового ядерного белка, играющего важную роль в пролиферации клеток. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всем его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы) [39]. Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Механизм действия Ki-67 связан с синтезом рибосомальной РНК [218, 230]. Содержание Ki-67 в клетке существенно нарастает в фазу S [69]. Снижение содержания Ki-67, как маркера пролиферации, является признаком возможного развития сенильного фенотипа [84, 141]. Этот маркер позволяет дифференцировать делящиеся клетки от неделящихся как в культуре клеток, так и в биопсийном материале.

Белок CCN1 (CYR61) является матрицеллюлярным (matricellular), к которым также относят



Рис. 7. Точки приложения биологического действия витамина D в защите клеток от старения (по мотивам [155, 156])

фибулин, периостин, тромбоспондин, тенасцин-С и декорин. CCN1 секретируется во внеклеточную среду, но непосредственно не участвует в формировании фибриллярной структуры межклеточного матрикса. Связываясь с широким спектром рецепторов на клеточной мембране — интегринов и протеогликанов, он модулирует функции клеток, цитокинов и структурных белков межклеточного пространства [57]. Например, CCN1 регулирует адгезионные свойства фибробласта через интегрин $\alpha\beta1$, его миграционную активность — через интегрин $\alpha\beta5$, а пролиферативную активность — через интегрин $\alpha\beta5$ [95]. Активация CCN1 запускает сенильную трансформацию широкого спектра клеток [116, 198]. Связывание CCN1 с мембранными интегрином $\alpha\beta1$ и гепарансульфатом запускает

классический сигнальный путь ответа на повреждение ДНК (DNA Damage Response, DDR) с исходом в клеточную сенильность при высоких показателях маркера p16 [116]. Это показано на примере клеток сосудистой стенки, миоцитов и фибробластов кожи [72, 77, 102, 116, 198]. В коже CCN1 преимущественно экспрессируется в дермальных фибробластах. Содержание CCN1 заметно повышено при хронологическом и фотоиндуцированном старении кожи человека [197].

Фактор p16 (p16INK4a, CDKN2A) является важным компонентом системы регуляции клеточного цикла, что в случае с p16 реализуется через угнетение циклинзависимой киназы CDK4/6 [166]. Он играет существенную роль в развитии процессов старения клеток, является маркером клеточного

старения и, возможно, фактором, обуславливающим необратимость формирования сенильного фенотипа клетки [239]. Кроме того, его относят к онкосупрессорам [213]. Фактор p16 — это фактор уже развившейся и устоявшейся клеточной сенильности [140] и, возможно, ее необратимости [239]. Фактор p16 функционирует в клетке на протяжении всего периода сенильности [223, 234]. Он чаще всего не связан с сенильностью, ассоциированной с DDR [22], а связан с эпигенетически ассоциированной сенильностью [192]. Таковая развивается без видимых причин и без видимого повреждения ДНК, поэтому носит название «беспричинной». Такой вид сенильности развивается по мере естественного старения клеток, которое отличается от ДНК-опосредованного, являющегося «преждевременным» [192].

Связь экспрессии p16 с эпигенетическими механизмами реализуется, в том числе, и на уровне регуляторных микроРНК [187]. Интересно, что накопление в клетке фактора p16 приводит к развитию сенильного фенотипа без увеличения секреции в окружающее пространство провоспалительных факторов *inflammaging* [66]. На основании изученных данных, фактор p16 относится к однозначным биомаркерам старения (сенильности) клеток *in vitro/in vivo* и факторам сокращения жизни [16, 203]. Он является одним из самых распространенных для верификации сенильности клеток, включая *in vivo* [110]. Одна из моделей определения биологического возраста человека основана на диагностике экспрессии фактора p16 в периферических Т-лимфоцитах [154].

Транскрипционный фактор NF-κB является жизненно важным регулятором клеточных процессов: он индуцирует экспрессию более 200 генов, вовлеченных в регуляцию широкого спектра процессов жизнедеятельности — роста и дифференцировки клеток, адгезии, выживания, воспаления и иммунных реакций [100]. У млекопитающих семейство NF-κB состоит из пяти белков: RelA (p65), c-Rel и RelB, а также p105 и p100 и их процессированных форм p50 и p52 соответственно [100, 226]. В живом организме NF-κB преимущественно существует в виде гетеродимера p50/p65, характеризующегося максимальной структурной стабильностью, где p50 содержит сайт связывания с ДНК, а p65 может стимулировать связывание p50 с ДНК и регулировать транскрипционную активность [88, 100, 191, 245]. Гетеродимер p65/p50 является главным транскрипционным фактором в экспрессии генов канонического пути активации.

В различных исследованиях показано, что повышенная активность NF-κB ассоциирована со старением различных организмов [5, 85, 186, 211, 243]. Уровень NF-κB повышен при многих возраст-ассоциированных заболеваниях, включая нейродегенеративные [28, 43, 115, 248]. Ингибирование NF-κB способствует увеличению продолжительности жизни [92, 236]. В частности, SIRT1 и SIRT6 подавляют транскрипционную активность NF-κB, связываясь с белком p65 [120, 270].

Стойкое повреждение ДНК, что является наиболее распространенной причиной развития клеточной сенильности, является сигналом для синтеза широкого спектра провоспалительных цитокинов, объединенных понятием SASP [185, 205, 269]. Посредником является транскрипционный фактор NF-κB [235]. Большинство факторов SASP оказывает паракринное воздействие на окружающие интактные клетки. «Инфицирующее» паракринное влияние на окружающие здоровые клетки реализуется путем инициации в них классического ответа, как при повреждении собственной ДНК и/или дисрегуляции теломер (DDR), опять же включая активацию транскрипционного фактора NF-κB [179, 205]. В реализации механизмов старения кожи важную роль придают излишней активности транскрипционного фактора NF-κB [257].

Генотоксическое поражение дермальных фибробластов и их дистантное воздействие на В-лимфоциты, гепатоциты и альвеолярные эпителиоциты

В исследовании показано, что генотоксический стресс приводил к подавлению экспрессии в первичных фибробластах белков Klotho ($p < 0,05$), SIRT6 ($p < 0,01$), VDR ($p < 0,05$) и Ki-67 ($p < 0,001$) в сравнении с контролем K1 (табл. 4), что гетерогенным образом реализовывалось в дистантных клетках-реципиентах (в сравнении с контролем K2): в В-лимфоцитах — подавление SIRT6 ($p < 0,05$), в гепатоцитах — подавление Klotho ($p < 0,001$) и Ki-67 ($p < 0,05$), в альвеолярных эпителиоцитах — подавление Klotho ($p < 0,001$), SIRT6 ($p < 0,0001$) и VDR ($p < 0,001$).

Зафиксированная в поврежденных дермальных фибробластах стимуляция экспрессии CCN1 ($p < 0,05$) сопровождалась подавлением экспрессии CCN1 в дистантных альвеолярных эпителиоцитах ($p < 0,001$). Зафиксированная в поврежденных дермальных фибробластах на фоне генотоксического стресса стимуляция экспрессии p16 ($p < 0,05$)

и p65 ($p < 0,01$) не сопровождалась реакцией этих маркеров в дистантных клетках-реципиентах.

Экспрессия Klotho и VDR критически важна в жизнедеятельности фибробласта — Klotho функционирует как корецептор FGF и как медиатор сигнальных каскадов TGF- β , TLRs, NF- κ B, RAS и MAPK [281], в том числе влияя на чувствительность к витамину D [136]. Активность рецептора VDR связана с регуляцией дифференцировки, миграционной активности фибробластов, ранозаживления и фиброобразования [112, 159, 274], а также влияет на устойчивость фибробластов к УФ-воздействию, что обусловлено контролем за интенсивностью генерации тиминовых димеров и эффективностью механизмов DDR [221]. Экспрессия SIRT6 в дермальных фибробластах снижается при хронологическом и фотоиндуцированном старении. На примере дермальных фибробластов показано, что нормальная экспрессия SIRT6 необходима для поддержания фибриллогенеза, подавления активности матриксных металлопротеиназ и NF- κ B [17]. Снижение экспрессии SIRT6 провоцирует сенильное фенотипирование дермальных фибробластов [280]. Подавление экспрессии Ki-67 свидетельствует о снижении репликативной активности клеток и возможном нарастании механизмов сенильной трансформации [284].

Параллельно в исследовании было показано, что генотоксический стресс в первичных фибробластах приводил к стимуляции экспрессии p16 и p65. Это отражает нарастание процессов сенильной клеточной трансформации и inflammaging [144, 238, 273] (см. табл. 4). Генотоксический стресс приводил к стимуляции экспрессии в фибробластах CCN1, фактора, регулирующего взаимоотношения в си-

стеме клетка—матрикс и миграционную активность фибробластов. Увеличение содержания CCN1 ассоциировано с УФ-ассоциированным нарушением коллагеногенеза, ускоренным экзо- и/или эндогенным старением кожи, синтезом провоспалительных медиаторов [197, 199, 200]. Увеличение содержания CCN1 сопряжено с повышением сенильной трансформации фибробластов [116].

Таким образом, зафиксированные в исследовании процессы свидетельствуют о негативных изменениях жизнедеятельности фибробластов дермы в условиях генотоксического стресса, что выражается в усилении экспрессии признаков сенильной трансформации. Косвенным образом это может свидетельствовать о возможных негативных морфофункциональных изменениях в коже в целом.

Дистантное воздействие поврежденных фибробластов реализовывалось негативным образом как в клетках иммунной системы, так и в эпителиальных клетках (см. табл. 4). Паттерн реакции клеток-реципиентов в группе негативного контроля НК2 различался в зависимости от типа клеток-реципиентов и отличался от паттерна первичной реакции фибробластов на генотоксический стресс (группа НК1). Это обусловлено особенностями фенотипирования разных клеток, различиями первичного (прямого генотоксического) и вторичного (опосредованного фибробластами) негативного воздействия, особенностями вторичного взаимодействия поврежденных фибробластов с различными типами клеток-реципиентов. Наиболее выраженный дистантный эффект зафиксирован в клетках эпителия легких.

Подавление экспрессии SIRT6 в В-лимфоцитах потенциально может иметь критическое

Таблица 4

Влияние генотоксического стресса на экспрессию белковых маркеров в дермальных фибробластах кожи и дистантных клетках-реципиентах (в сравнении с контролем К1 и К2 соответственно)

Этап	Группы сравнения	Клетки	β -Klotho	Parkin	SIRT6	VDR	Ki-67	CCN1	p16	p65
1-й (генотоксический стресс)	НК1 против К1	Дермальные фибробласты	↓	—	↓↓	↓	↓↓↓	↑	↑	↑↑
2-й (дистантное воздействие)	НК2 против К2	В-лимфоциты	—	—	↓	—	—	—	*	—
		Гепатоциты	↓↓	—	—	—	↓	—	—	—
		Альвеолярные эпителиоциты	↓↓↓	—	↓↓↓↓	↓↓↓	—	↓↓↓	—	—

Примечание. * Экспрессия p16 в В-лимфоцитах не выявлена; ↓ — $p < 0,05$; ↓↓ — $p < 0,01$; ↓↓↓ — $p < 0,001$; ↓↓↓↓ — $p < 0,0001$; ↑ — $p < 0,05$; ↑↑ — $p < 0,01$.

значение ввиду того, что SIRT6 является мастер-регулятором иммунных процессов, влияя на стабильность генома и метаболические процессы В-лимфоцитов [194]. SIRT6 физически взаимодействует с субъединицей RELA (p65) и подавляет экспрессию её целевых (провоспалительных) генов [120]. Накопление пораженных В-лимфоцитов может оказывать неблагоприятное системное воздействие, в том числе в рамках процесса *inflammaging*, провоцирующего иммунометаболические поражения широкого спектра тканей и органов [82]. Кроме того, накопление возраст-ассоциированных В-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины, оказывает провоспалительное воздействие на Т-лимфоциты [149], что усугубляет процесс *inflammaging* и иммунный дисбаланс. Это соотносится с данными о взаимосвязи сенильной трансформации клеток кожи и иммуносенильности [251]. Полученные данные можно трактовать как один из возможных субстратов диссеминации процесса старения дермальных фибробластов в рамках всего организма.

Дистантное воздействие поврежденных фибробластов затрагивало гепатоциты и альвеолярные эпителиоциты (см. табл. 4). В обоих типах клеток отмечено подавление экспрессии β -Klotho. Печень является одним из ключевых органов с выраженной экспрессией β -Klotho [109], который служит важным фактором жизнедеятельности гепатоцитов, что реализуется через активацию сигнальных путей FGFR [153]. Подавление его активности в гепатоцитах негативно влияет на липидный гомеостаз, контроль пролиферативной активности, оказывает профибротическое и провоспалительное действие [128, 143, 195]. Экспрессия β -Klotho определяется и в клетках легочной ткани [117], однако роль β -Klotho пока изучена недостаточно. Показано влияние β -Klotho на снижение пролиферативной и миграционной активности клеток в случае немелкоклеточного рака легкого [148]. Есть предположение, что экспрессия β -Klotho необходима для каких-либо иных функций, помимо метаболической.

Подавление экспрессии в гепатоцитах Ki-67 свидетельствует об угасании пролиферативного и регенеративного потенциала в печени, что является признаком старения органа [210]. Высокая экспрессия SIRT6 обеспечивает корректную жизнедеятельность альвеолярных эпителиоцитов. Это предопределяет противовоспалительное

и противофибротическое действие, функциональную полноценность альвеолярного эпителиального барьера [242, 267]. Дефицит SIRT6 приводит к неблагоприятным фибротическим последствиям в органах [162]. Выявленное в исследовании снижение экспрессии SIRT6 в альвеолярных эпителиоцитах может оказывать неблагоприятное воздействие как на уровне отдельных клеток, так и всего органа.

Экспрессия рецептора VDR и каскад конверсии метаболитов витамина D в клетках легкого показывает, что легкое — это один из важнейших органов-мишеней воздействия витамина D, где последний обеспечивает реализацию барьерных/антибактериальных и противовоспалительных свойств, устойчивость к воздействию поллютантов атмосферы [52, 86, 98, 224]. Таким образом, спровоцированное поврежденными фибробластами подавление экспрессии VDR в легочных эпителиоцитах является негативным фактором для ткани легких. В альвеолярных эпителиоцитах показано подавление CCN1, биологические последствия которого контекст-зависимы и не поддаются однозначной трактовке в рамках текущего исследования [36, 282].

На фоне выраженной сенильной трансформации дермальных фибробластов в условиях генотоксического стресса и, как следствие, статистически значимого увеличения экспрессии белковых маркеров p16 и p65, в дистантных клетках-реципиентах при переносе супернатанта культуры поврежденных фибробластов статистически значимого изменения экспрессии таковых не выявлено (группа НК2). Это может свидетельствовать о слабости дистантного просенильного влияния поврежденных фибробластов на коротком временном интервале настоящего исследования.

Таким образом, на основании изучения лимитированного набора белковых маркеров можно утверждать, что генотоксическое повреждение дермальных фибробластов, типичное для экзогенных процессов старения в коже, оказывает дистантное неблагоприятное влияние на иммунные (В-лимфоциты) и эпителиальные клетки (гепатоциты и альвеолярные эпителиоциты), что способно влиять на функционирование/старение иммунной системы, печени и легких. Более того, поражение иммунных клеток может рассматриваться как фактор, провоцирующий диссеминацию «процесса старения» по организму человека.

Защитное воздействие тестируемых продуктов на дермальные фибробласты человека в условиях генотоксического стресса

На первом этапе четыре тестируемых продукта, потенциально применимых для кожного применения (группы P1, M1, O1, Kг1), и один тестируемый продукт интрадермального введения (группа ГК1) продемонстрировали благоприятное воздействие на культуру дермальных фибробластов человека в условиях генотоксического стресса (в сравнении с группой негативного контроля НК1), различным образом поддерживая жизнедеятельность фибробластов (табл. 5). В группах P1, Kг1 и ГК1 показано увеличение экспрессии критически важных для жизнедеятельности фибробластов Klotho ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно), Parkin ($p < 0,05$) и SIRT6 ($p < 0,05$), а также выявлено подавление экспрессии матрицеллюлярного CCN1 ($p < 0,001$, $p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), что определяет взаимодействие клетки с межклеточным матриксом. При этом в группе Kг1 зафиксировано также повышение экспрессии рецептора VDR ($p < 0,01$). Только в группе M1 выявлено увеличение экспрессии Ki-67 ($p < 0,01$), свидетельствующее о поддержании пролиферативной активности клеток, и подавление субъединицы p65 транскрипционного фактора NF-кВ ($p < 0,01$), вовлеченного в каскад регуляции синтеза компонентов SASP. Только в группе O1 показано подавление экспрессии белка p16 ($p < 0,01$) как маркера состоявшейся клеточной сенильной трансформации.

Таким образом, косметические активные ингредиенты растительного происхождения способны позитивным образом противостоять процессам клеточного/тканевого повреждения, сенильной трансформации дермальных фибробластов и генерации SASP, лежащим в основе старения кожи. Разным растениям (особенно происходящим

из различных экосистем) присущи различные паттерны/акценты защитного воздействия, что обусловлено накоплением в них различных ансамблей активных веществ. Это обосновывает комбинацию в косметических формах экстрактов растений различных экологических ниш. Инъекционный мезотерапевтический продукт на основе ГК также оказывает выраженное защитное воздействие на дермальные фибробласты. Это тем более интересно, так как методология клинического применения этого продукта основана на введении в дермальный/субдермальный межклеточный матрикс, где реализуется прямой, как в исследовании, контакт с фибробластами. Разнообразие влияния на дермальные фибробласты растительных косметических компонентов и инъектируемого медицинского изделия на основе ГК обосновывает необходимость сочетания в косметологической/дерматологической практике кожных и внутрикожных средств воздействия.

Дистантное действие поврежденных фибробластов на В-лимфоциты, гепатоциты и альвеолярные эпителиоциты при применении тестируемых продуктов

На втором этапе исследовано дистантное воздействие поврежденных фибробластов, культивированных в средах, обогащенных тестируемыми веществами. В качестве тестируемых веществ использовали три разнородных продукта — экстракт растения африканской экосистемы (группа P2), экстракт типичного для России растения (группа O2) и инъектируемый препарат на основе ГК (группа ГК2). Переносимый супернатант содержал, прежде всего, секреторируемые фибробластами биологически активные молекулы и следовые количества тестируемого продукта, что подобно процессу, реализуемому в организме человека в естественных условиях.

Таблица 5

Влияние тестируемых продуктов на экспрессию белковых маркеров в дермальных фибробластах в условиях генотоксического стресса (в сравнении с группой негативного контроля НК1)

Тест-группа	β -Klotho	Parkin	SIRT6	VDR	Ki-67	CCN1	p16	p65
P1	↑	↑	↑	–	–	↓↓↓	–	–
M1	–	–	–	–	↑↑	–	–	↓↓
O1	–	–	–	–	–	–	↓↓	–
Kг1	↑↑	↑	↑	↑↑	–	↓↓	–	–
ГК1	↑↑	↑	↑	–	–	↓	–	–

Примечание. ↓ – $p < 0,05$; ↓↓ – $p < 0,01$; ↓↓↓ – $p < 0,001$; ↑ – $p < 0,05$; ↑↑ – $p < 0,01$.

Влияние супернатанта культуры фибробластов человека, культивировавшихся в условиях генотоксического стресса в среде с добавлением тестируемых продуктов, на экспрессию белковых маркеров в дистантных клетках-реципиентах (в сравнении с группой негативного контроля НК2)

Тест-группа	Дистантные клетки	β -Klotho	Parkin	SIRT6	VDR	Ki-67	CCN1	p16	p65
P2	В-лимфоциты	–	↑	–	↑	↑	↓	–	–
	Гепатоциты	–	↑	↑↑	–	–	–	–	–
	Альвеолярные эпителиоциты	↑↑	–	–	–	↑↑↑	↑↑	–	–
O2	В-лимфоциты	–	↑	–	–	–	↓↓	–	–
	Гепатоциты	–	↑	–	–	–	–	–	–
	Альвеолярные эпителиоциты	↑	–	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑↑	–	–
ГК2	В-лимфоциты	–	↑	–	↑	↑↑	–	–	–
	Гепатоциты	↑↑	–	–	–	–	–	–	–
	Альвеолярные эпителиоциты	↑	↑↑	↑↑	↑	–	↑↑	–	–

Примечание. ↓ – $p < 0,05$; ↓↓ – $p < 0,01$; ↑ – $p < 0,05$; ↑↑ – $p < 0,01$; ↑↑↑ – $p < 0,001$; ↑↑↑↑ – $p < 0,0001$.

Во всех трёх группах с применением тестируемых веществ показано дистантное воздействие на каждый тип клеток-реципиентов (табл. 6). Влияние на дистантные клетки затрагивало экспрессию широкого спектра белковых маркеров, определяющих жизнедеятельность этих клеток. Паттерн дистантного влияния существенно отличался от такового в группах негативного контроля НК2 (см. табл. 4). Выявленная мозаичность эффекта обусловлена, в том числе, гетерогенностью влияния тестируемых продуктов на дермальные фибробласты в условиях генотоксического стресса на первом этапе исследования.

В группе P2 выявлено наиболее выраженное воздействие на В-лимфоциты, в группах O2 и ГК2 — на альвеолярные эпителиоциты. В целом наиболее выраженный отклик получен от альвеолярных эпителиоцитов, наименее выраженный — от гепатоцитов.

Не выявлено какого-либо дистантного воздействия на экспрессию белков p16 и p65 в клетках-реципиентах. Эти данные синхронны с показателями в группе негативного контроля НК2 (см. табл. 4).

Заключение

Сценарий неблагоприятного воздействия факторов внешней среды на клетки кожи зачастую реализуется через повреждение ДНК (генотоксический стресс). Последствия такого процесса разноплановые и широким фронтом затрагивают различные аспекты жизнедеятельности клетки, что

может включать нестабильность генома, нарушения митодинамики и клеточного цикла, экспрессию провоспалительных цитокинов, поражение каскада витамина D, нарушения взаимодействий в системе клетка-матрикс. Это провоцирует сенильную трансформацию клеток и генерацию SASP, что лежит в основе возрастной инволюции кожи. Пораженные таким образом клетки кожи способны вторичным образом транслировать негативное воздействие на дистантные интактные клетки — как внутри кожи, так и в составе дистантных внутренних органов, прямо не контактирующих ни с кожей, ни с факторами внешней среды. Как следствие, это нарушает функцию соответствующих удаленных органов.

Особо стоит отметить возможное поражение иммунных клеток, вовлеченных в процессы inflamming и способствующих диссеминации «процесса старения» по организму человека. Учитывая нарастающее понимание роли inflamming в старении организма, пристальное внимание привлекают триггеры этого процесса — влияние внешних факторов (питания, поллютантов окружающей среды) и микробиоты [45, 83], а также состояние эпидермального барьера [7, 106]. Возможно, недооценивается значение солнечного света, воздействие которого на организм человека опосредовано, прежде всего, кожей и связано с провоцированием сенильной трансформации клеток кожи. Избыточный солнечный свет (прежде всего ультрафиолетовое облучение) может рассматриваться как триггер

не только inflammaging, но и старения организма человека на системном уровне [7, 11, 144].

По всей видимости, косметические активные ингредиенты (растительные экстракты) и инъекционные медицинские изделия на основе поперечно-сшитой гиалуроновой кислоты способны купировать негативное воздействие факторов внешней среды непосредственно в коже, в том числе через снижение интенсивности генерации сенильных клеток и провоцируемого ими процесса inflammaging. Тем самым, они способны подавлять генерируемые клетками кожи вторичные «старящие» воздействия, реализующиеся на системном уровне. Обоснованным выглядит сочетание в косметической формуле ингредиентов, полученных из растений различных экологических ниш. Также сочетание косметических и инъекционных средств в рамках одного косметологического протокола способно задействовать различные, взаимодополняющие и усиливающие, оздоравливающие сценарии как в тканях кожи, так и в удаленных органах.

Перспективным выглядит создание отдельного класса косметических средств, способных, ухаживая за кожей (и поддерживая ее морфофункциональную молодость), оказывать оздоравливающее воздействие на весь организм. Очень вероятно, что такая косметика должна наноситься на большие участки тела. Таким образом, «банальный» косметический уход может оказаться в том же ряду признанных оздоравливающих мер, что и регулярная физическая нагрузка, периодическое голодание или полноценный сон.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Белозерова Л.М. Способ определения биологического возраста человека: Патент RU 2228137 C1. 1994.
2. Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения: Патент RU 2387374 C2. 2008.
3. Маркина Л.Д. Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко. Владивосток, 2001.
4. Acosta J.C., Banito A., Wuestefeld T. et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence // *Nat. Cell Biol.* 2013. № 8 (15). P. 978–990.
5. Adler A.S., Sinha S., Kawahara T.L.A. et al. Motif module map reveals enforcement of aging by continual NF- κ B activity // *Genes Devel.* 2007. № 24 (21). P. 3244–3257.
6. Agathokleous E., Kitao M., Calabrese E.J. Hormesis: A compelling platform for sophisticated plant science // *Trends Plant Sci.* 2019. № 4 (24). P. 318–327.
7. Agrawal R., Hu A., Bollag W.B. The skin and inflamm-aging // *Biology.* 2023. № 11 (12). P. 1396.
8. Allavena P., Sica A., Solinas G. et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages // *Critical Rev. Oncol./Hematol.* 2008. № 1 (66). P. 1–9.
9. Ambagaspitiya S.S., Appuhamillage G.A., Wimalawansa S.J. Impact of vitamin D on skin aging, and age-related dermatological conditions // *Front Biosci.-Landmark.* 2025. № 1 (30). P. 25463.
10. Anderson R., Lagnado A., Maggiorani D. et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence // *EMBO J.* 2019. № 5 (38). P. e100492.
11. Ansary T.M., Hossain Md.R., Kamiya K. et al. Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging // *Int. J. molec. Sci.* 2021. № 8 (22). P. 3974.
12. Araya J., Tsubouchi K., Sato N. et al. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis // *Autophagy.* 2019. № 3 (15). P. 510–526.
13. Ascillán A.A., Kemény L.V. The skin–brain axis: From UV and pigmentation to behaviour modulation // *Int. J. molec. Sci.* 2024. № 11 (25). P. 6199.
14. Bahr A.C., Lenz L.S., De Gregório E. et al. Photo-biomodulation may reverse cellular senescence by inducing cell proliferation and preserving nuclear size // *Brazil. J. Phys. Ther.* 2024. № 28. P. 100598.
15. Baker D.J., Childs B.G., Durik M. et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan // *Nature.* 2016. № 7589 (530). P. 184–189.
16. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T. et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // *Nature.* 2011. № 7372 (479). P. 232–236.
17. Baohua Y., Li L. Effects of SIRT6 silencing on collagen metabolism in human dermal fibroblasts // *Cell Biol. Int.* 2012. № 1 (36). P. 105–108.
18. Battie C., Verschoore M. Dermatologie, cosmétique et bien-être // *Ann. Dermat. Vénéreol.* 2011. № 4 (138). P. 294–301.
19. Baur J.A. Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic // *Mech. Ageing Devel.* 2010. № 4 (131). P. 261–269.
20. Baur J.A., Sinclair D.A. What is Xenohormesis? // *Amer. J. Pharm. Toxicol.* 2008. № 1 (3). P. 152–159.
21. Bauwens E., Parée T., Meurant S. et al. Senescence induced by UVB in keratinocytes impairs amino acids balance // *J. Investigat. Dermat.* 2023. № 4 (143). P. 554–565.e9.
22. Beausejour C.M. Reversal of human cellular senescence: Roles of the p53 and p16 pathways // *EMBO J.* 2003. № 16 (22). P. 4212–4222.
23. Behr L.C., Simm A., Kluttig A. et al. 60 years of healthy aging: On definitions, biomarkers, scores and challenges // *Ageing Res. Rev.* 2023. № 88. P. 101934.
24. Beilfuss J., Camargo C.A., Kamycheva E. Serum 25-Hydroxyvitamin D has a modest positive association with leukocyte telomere length in middle-aged US adults // *J. Nutr.* 2017. № 4 (147). P. 514–520.
25. Belsky D.W., Caspi A., Houts R. et al. Quantification of biological aging in young adults // *Proc. nat. Acad. Sci.* 2015. № 30 (112). P. E4104–E4110.
26. Belsky D.W., Huffman K.M., Pieper C.F. et al. Change in the rate of biological aging in response to caloric restriction: CALERIE biobank analysis // *J. Geront. Ser. A.* 2018. № 1 (73). P. 4–10.
27. Bennett D.C. Human melanocyte senescence and melanoma susceptibility genes // *Oncogene.* 2003. № 20 (22). P. 3063–3069.
28. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // *Osteoarth. Cartilage.* 2013. № 1 (21). P. 16–21.
29. Besaratinia A., Yoon J., Schroeder C. et al. Wavelength dependence of ultraviolet radiation-induced DNA damage as determined by laser irradiation suggests that cyclobutane pyrimidine dimers are the principal DNA lesions produced by terrestrial sunlight // *FASEB J.* 2011. № 9 (25). P. 3079–3091.
30. Bhat R., Crowe E.P., Bitto A. et al. Astrocyte senescence as a component of Alzheimer's disease // *PLoS ONE.* 2012. № 9 (7). P. e45069.
31. Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D // *Ann. New York Acad. Sci.* 2016. № 1 (1376). P. 29–52.

32. Bima A., Eldakhakhny B., Nuwaylati D. et al. The interplay of vitamin D deficiency and cellular senescence in the pathogenesis of obesity-related co-morbidities // *Nutrients*. 2021. № 11 (13). P. 4127.
33. Binstock R.H., Fishman J.R., Johnson T.E. *Anti-aging medicine and science*. San Diego: Academic Press, 2006. P. 436–455.
34. Bocklandt S., Lin W., Sehl M.E. et al. Epigenetic predictor of age // *PLoS ONE*. 2011. № 6 (6). P. e14821.
35. Bodó E., Kany B., Gáspár E. et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones // *Endocrinology*. 2010. № 4 (151). P. 1633–1642.
36. Borkham-Kamphorst E., Schaffrath C., Van De Leur E. et al. The anti-fibrotic effects of CCN1/CYR61 in primary portal myofibroblasts are mediated through induction of reactive oxygen species resulting in cellular senescence, apoptosis and attenuated TGF- β signaling // *Biochim. Biophys. Acta (BBA). Molec. Cell Res.* 2014. № 5 (1843). P. 902–914.
37. Boulais N., Misery L. The epidermis: A sensory tissue // *Europ. J. Dermatol.* 2008. № 2 (18). P. 119–127.
38. Bucaciuc Mracica T., Anghel A., Ion C.F. et al. MetaAge DB: A repository of known ageing-related changes in the human metabolome // *Biogerontology*. 2020. № 6 (21). P. 763–771.
39. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A. et al. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells // *J. Cell. Physiol.* 2006. № 3 (206). P. 624–635.
40. Bulpitt C.J., Markowe H.L.J., Shipley M.J. Why do some people look older than they should? // *Postgrad. Med. J.* 2001. № 911 (77). P. 578–581.
41. Bussian T.J., Aziz A., Meyer C.F. et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline // *Nature*. 2018. № 7728 (562). P. 578–582.
42. Cadet J., Grand A., Douki T. Solar UV Radiation-induced DNA bipyrimidine photoproducts: Formation and mechanistic insights topics in current chemistry / In M. Barbatti, A.C. Borin, S. Ullich (eds.). Cham: Springer International Publishing, 2014. P. 249–275.
43. Cai D., Frantz J.D., Tawa N.E. et al. IKK β /NF- κ B activation causes severe muscle wasting in mice // *Cell*. 2004. № 2 (119). P. 285–298.
44. Calabrese E.J., Blain R.B. Hormesis and plant biology // *Environm. Pollut.* 2009. № 1 (157). P. 42–48.
45. Caldarelli M., Rio P., Marrone A. et al. Inflammaging: The next challenge: Exploring the role of gut microbiota, environmental factors, and sex differences // *Biomedicines*. 2024. № 8 (12). P. 1716.
46. Camell C.D., Yousefzadeh M.J., Zhu Y. et al. Senolytics reduce coronavirus-related mortality in old mice // *Science*. 2021. № 6552 (373). P. eabed4832.
47. Campisi J. The role of cellular senescence in skin aging // *J. Investig. Dermatol. Sympos. Proc.* 1998. № 1 (3). P. 1–5.
48. Carlberg C. Vitamin D genomics: From in vitro to in vivo // *Front. Endocr.* 2018. (9). P. 250.
49. Carracedo J., Buendía P., Merino A. et al. Klotho modulates the stress response in human senescent endothelial cells // *Mech. Ageing Dev.* 2012. № 11–12 (133). P. 647–654.
50. Chang A.R., Ferrer C.M., Mostoslavsky R. SIRT6, a Mammalian deacetylase with multitasking abilities // *Physiol. Rev.* 2020. № 1 (100). P. 145–169.
51. Chen B.H., Marioni R.E., Colicino E. et al. DNA methylation-based measures of biological age: Meta-analysis predicting time to death // *Aging*. 2016. № 9 (8). P. 1844–1865.
52. Chen H., Lu R., Zhang Y. et al. Vitamin D receptor deletion leads to the destruction of tight and adherens junctions in lungs // *Tiss. Barriers*. 2018. № 4 (6). P. 1–13.
53. Chen J., Kuang S., Cen J. et al. Multiomics profiling reveals VDR as a central regulator of mesenchymal stem cell senescence with a known association with osteoporosis after high-fat diet exposure // *Int. J. Oral Sci.* 2024. № 1 (16). P. 41.
54. Chen L., Holder R., Porter C. et al. Vitamin D3 attenuates doxorubicin-induced senescence of human aortic endothelial cells by upregulation of IL-10 via the pAMPK α /Sirt1/Foxo3a signaling pathway // *PLOS ONE*. 2021. № 6 (16). P. e0252816.
55. Chen W., Qian W., Wu G. et al. Three-dimensional human facial morphologies as robust aging markers // *Cell Res.* 2015. № 5 (25). P. 574–587.
56. Chen X., Yi Z., Wong G.T. et al. Is exercise a senolytic medicine? A systematic review // *Aging Cell*. 2021. № 1 (20). P. e13294.
57. Chen Y., Du X. Functional properties and intracellular signaling of CCN1/Cyr61 // *J. Cell. Biochem.* 2007. № 6 (100). P. 1337–1345.
58. Chen Y., Zhang J., Ge X. et al. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein // *J. Biol. Chem.* 2013. № 27 (288). P. 19450–19458.
59. Chen Y.-Y., Liu L.-P., Zhou H. et al. Recognition of melanocytes in immuno-neuroendocrinology and circadian rhythms: Beyond the conventional melanin synthesis // *Cells*. 2022. № 13 (11). P. 2082.
60. Chin T., Lee X.E., Ng P.Y. et al. The role of cellular senescence in skin aging and age-related skin pathologies // *Front. Physiol.* 2023. (14). P. 1297637.
61. Choi E.-J., Kil I.S., Cho E.-G. Extracellular vesicles derived from senescent fibroblasts attenuate the dermal effect on keratinocyte differentiation // *Int. J. molec. Sci.* 2020. № 3 (21). P. 1022.
62. Choi H., Lee Y., Park W. et al. Retinoic acid induces hyaluronic acid production through the Klotho-mediated EGFR signaling pathway in human epidermal keratinocytes // *Arch. Biol. Sci.* 2022. № 1 (74). P. 91–96.
63. Choudhury D., Rong N., Senthil Kumar H.V. et al. Proline restores mitochondrial function and reverses aging hallmarks in senescent cells // *Cell Rep.* 2024. № 2 (43). P. 113738.
64. Christensen K., Iachina M., Rexbye H. et al. «Looking Old for Your Age»: Genetics and mortality // *Epidemiology*. 2004. № 2 (15). P. 251–252.
65. Coppé J.-P., Desprez P.-Y., Krtolica A. et al. The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression // *Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2010. № 1 (5). P. 99–118.
66. Coppé J.-P., Rodier F., Patil C.K. et al. Tumor suppressor and aging biomarker p16INK4a induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype // *J. Biol. Chem.* 2011. № 42 (286). P. 36396–36403.
67. Csekes E., Račková L. Skin aging, cellular senescence and natural polyphenols // *Int. J. molec. Sci.* 2021. № 23 (22). P. 12641.
68. Dalton G.D., Xie J., An S.-W. et al. New Insights into the mechanism of action of soluble Klotho // *Front. Endocr.* 2017. № 8. P. 323.
69. Darzynkiewicz Z., Zhao H., Zhang S. et al. Initiation and termination of DNA replication during S phase in relation to cyclins D1, E and A, p21WAF1, Cdt1 and the p12 subunit of DNA polymerase δ revealed in individual cells by cytometry // *Oncotarget*. 2015. № 14 (6). P. 11735–11750.
70. Dimri G.P., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1995. № 20 (92). P. 9363–9367.
71. Diwoux A., Gabriel D., Bardel M.-H. et al. Neurophysiological approaches to exploring emotional responses to cosmetics: A systematic review of the literature // *Front. Hum. Neurosci.* 2024. № 18. P. 1443001.
72. Du J., Klein J.D., Hassounah F. et al. Aging increases CCN1 expression leading to muscle senescence // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014. № 1 (306). P. C28–C36.
73. Erlangga Z., Ghashang S.K., Hamdan I. et al. The effect of prolonged intermittent fasting on autophagy, inflammasome and senescence genes expressions: An exploratory study in healthy young males // *Hum. Nutr. Metab.* 2023. № 32. P. 200189.
74. Eyles D.W. Vitamin D: Brain and behavior // *JBMR Plus*. 2021. № 1 (5). P. e10419.

75. Falcao L., Nachat-Kappes R., Filaire E. In and out beauty and sensitive skin, a psychophysiological exploration: Myth or reality? // *Cosmetics*. 2024. № 2 (11). P. 36.
76. Fan F., Li Y., Liu Y. et al. Overexpression of Klotho in adipose-derived stem cells protects against UVB-induced photoaging in co-cultured human fibroblasts // *Molec. Med. Rep.* 2018. № 6 (18) P. 5473–5480.
77. Fedintsev A., Moskalev A. Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules: A missing hallmark of aging // *Ageing Res. Rev.* 2020. № 62. P. 101097.
78. Fitsiou E., Pulido T., Campisi J. et al. Cellular senescence and the senescence-associated secretory phenotype as drivers of skin photoaging // *J. Invest. Dermatol.* 2021. № 4 (141). P. 1119–1126.
79. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. New York Acad. Sci.* 2000. № 1 (908). P. 244–254.
80. Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al. Inflammaging: A new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat. Rev. Endocr.* 2018. № 10 (14). P. 576–590.
81. Franco A.C., Aveleira C., Cavadas C. Skin senescence: Mechanisms and impact on whole-body aging // *Trends molec. Med.* 2022. № 2 (28). P. 97–109.
82. Frasca D., Díaz A., Romero M. et al. B cell immunosenescence // *Ann. Rev. Cell Devel. Biol.* 2020. № 1 (36). P. 551–574.
83. Fulop T., Larbi A., Pawelec G. et al. Immunology of aging: The birth of inflammaging // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021. № 2 (64). P. 109–122.
84. Galvis D., Walsh D., Harries L.W. et al. A dynamical systems model for the measurement of cellular senescence // *J. Royal Soc. Interface.* 2019. № 159 (16). P. 20190311.
85. García-García V.A., Alameda J.P., Page A. et al. Role of NF- κ B in ageing and age-related diseases: Lessons from genetically modified mouse models // *Cells*. 2021. № 8 (10). P. 1906.
86. Gayan-Ramírez G., Janssens W. Vitamin D actions: The lung is a major target for vitamin D, FGF23, and Klotho // *JBMR Plus*. 2021. № 12 (5). P. e10569.
87. Geng X., Zhou Z.-H., Smith-Miles K. Automatic age estimation based on facial aging patterns // *IEEE Transact. Patt. Anal. Mach. Intell.* 2007. № 12 (29). P. 2234–2240.
88. Ghosh G., Wang V.Y., Huang D. et al. NF- κ B regulation: Lessons from structures // *Immunol. Rev.* 2012. № 1 (246). P. 36–58.
89. González-Casacuberta I., Juárez-Flores D.-L., Ezquerro M. et al. Mitochondrial and autophagic alterations in skin fibroblasts from Parkinson disease patients with Parkin mutations // *Aging*. 2019. № 11 (11). P. 3750–3767.
90. Gorbunova V., Seluanov A. DNA double strand break repair, aging and the chromatin connection // *Mutation Res. — Fundam. Molec. Mech. Mutagen.* 2016. № 788. P. 2–6.
91. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A. et al. Cellular senescence: Defining a path forward // *Cell*. 2019. № 4 (179). P. 813–827.
92. Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process // *Biogerontology*. 2017. № 4 (18). P. 447–476.
93. Gray-Schopter V.C., Cheong S.C., Chong H. et al. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: A role for p16? // *Brit. J. Cancer*. 2006. № 4 (95). P. 496–505.
94. Gruber F., Kremlehner C., Eckhart L. et al. Cell aging and cellular senescence in skin aging: Recent advances in fibroblast and keratinocyte biology // *Exp. Gerontol.* 2020. № 130. P. 110780.
95. Grzeszkiewicz T.M., Kirschling D.J., Chen N. et al. CYR61 Stimulates human skin fibroblast migration through integrin α v β 5 and enhances mitogenesis through integrin α v β 3, independent of its carboxyl-terminal domain // *J. Biol. Chem.* 2001. № 24 (276). P. 21943–21950.
96. Gurkar A.U., Gerencser A.A., Mora A.L. et al. Spatial mapping of cellular senescence: Emerging challenges and opportunities // *Nature Aging*. 2023. № 7 (3). P. 776–790.
97. Hall J.M.F., Cruser D., Podawiltz A. et al. Psychological stress and the cutaneous immune response: Roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis // *Dermatol. Res. Pract.* 2012. № 2012. P. 1–11.
98. Hansdotir S., Monick M.M., Hinde S.L. et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: Potential effects on host defense // *J. Immunol.* 2008. № 10 (181). P. 7090–7099.
99. Hasegawa T., Oka T., Son H.G. et al. Cytotoxic CD4+ T-cells eliminate senescent cells by targeting cytomegalovirus antigen // *Cell*. 2023. № 7 (186). P. 1417–1431.e20.
100. Hayden M.S., Ghosh S. Shared Principles in NF- κ B Signaling // *Cell*. 2008. № 3 (132). P. 344–362.
101. Herbig U., Ferreira M., Condel L. et al. Cellular senescence in aging primates // *Science*. 2006. № 5765 (311). P. 1257–1257.
102. Hinkel R., Trenkwalder T., Petersen B. et al. MRTF-A controls vessel growth and maturation by increasing the expression of CCN1 and CCN2 // *Nature Communica.* 2014. № 1 (5). P. 3970.
103. Ho C.Y., Dreesen O. Faces of cellular senescence in skin aging // *Mech. Ageing Devel.* 2021. № 198. P. 111525.
104. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *New Engl. J. Med.* 2007. № 3 (357). P. 266–281.
105. Hooper P.L., Hooper P.L., Tytell M. et al. Xenohormesis: Health benefits from an eon of plant stress response evolution // *Cell Stress Chaperones*. 2010. № 6 (15). P. 761–770.
106. Hu L., Mauro T.M., Dang E. et al. Epidermal dysfunction leads to an age-associated increase in levels of serum inflammatory cytokines // *J. Invest. Dermatol.* 2017. № 6 (137). P. 1277–1285.
107. Hu M.C., Bian A., Neyra J. et al. Klotho, stem cells, and aging // *Clin. Interv. Aging*. 2015. № 10. P. 1233–43.
108. Hughes B.K., Bishop C.L. Current Understanding of the role of senescent melanocytes in skin ageing // *Biomedicines*. 2022. № 12 (10). P. 3111.
109. Hultman K., Scarlett J.M., Baquero A.F. et al. The central fibroblast growth factor receptor/beta Klotho system: Comprehensive mapping in *Mus musculus* and comparisons to nonhuman primate and human samples using an automated in situ hybridization platform // *J. Compar. Neurol.* 2019. № 12 (527). P. 2069–2085.
110. Idda M.L., McClusky W.G., Lodde V. et al. Survey of senescent cell markers with age in human tissues // *Aging*. 2020. № 5 (12). P. 4052–4066.
111. Ikushima M., Rakugi H., Ishikawa K. et al. Anti-apoptotic and anti-senescence effects of Klotho on vascular endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. № 3 (339). P. 827–832.
112. Janjetovic Z., Qayyum S., Reddy S.B. et al. Novel vitamin D3 Hydroxymetabolites require involvement of the vitamin D Receptor or retinoic acid-related orphan receptors for their antifibrogenic activities in human fibroblasts // *Cells*. 2024. № 3 (13). P. 239.
113. Jeon O.H., Kim C., Laberge R.-M. et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment // *Nat. Med.* 2017. № 6 (23). P. 775–781.
114. Jozic I., Stojadinovic O., Kirsner R.S.F. et al. Skin under the (spot)-light: Cross-talk with the central Hypothalamic–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis // *J. Invest. Dermatol.* 2015. № 6 (135). P. 1469–1471.
115. Ju Hwang C., Choi D.-Y., Park M.H. et al. NF- κ B as a key mediator of brain inflammation in Alzheimer’s disease // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2019. № 1 (18). P. 3–10.
116. Jun J.-I., Lau L.F. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing // *Nat. Cell Biol.* 2010. № 7 (12). P. 676–685.
117. Karlsson M., Zhang C., Méar L. et al. A single-cell type transcriptomics map of human tissues // *Sci. Adv.* 2021. № 31 (7). P. eabh2169.
118. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action // *J. Biochem.* 2000. № 5 (127). P. 717–722.

119. *Katoh N., Tennstedt D., Abellan Van Kan G. et al.* Gerontodermatology: The fragility of the epidermis in older adults // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018. № S4 (32). P. 1–20.
120. *Kawahara T.L.A., Michishita E., Adler A.S. et al.* SIRT6 links histone H3 Lysine 9 deacetylation to NF- κ B-Dependent gene expression and organismal life span // *Cell.* 2009. № 1 (136). P. 62–74.
121. *Khan S.S., Singer B.D., Vaughan D.E.* Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans // *Aging Cell.* 2017. № 4 (16). P. 624–633.
122. *Kim D.-H., Meza C.A., Clarke H. et al.* Vitamin D and endothelial function // *Nutrients.* 2020. № 2 (12). P. 575.
123. *Kim J.C., Park T.J., Kang H.Y.* Skin-aging pigmentation: Who is the real enemy? // *Cells.* 2022. № 16 (11). P. 2541.
124. *Kirschner K., Rattanavirotkul N., Quince M.F. et al.* Functional heterogeneity in senescence // *Biochem. Soc. Transact.* 2020. № 3 (48). P. 765–773.
125. *Kligman A.* The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos // *Dermatol. Surg. Off. Publ. Amer. Soc. Dermatol. Surg.* 2005. № 7. Pt. 2 (31). P. 890–891.
126. *Kligman D.* Cosmeceuticals // *Dermatol. Clin.* 2000. № 4 (18). C. 609–615.
127. *Klostermeier S., Li A., Hou H.X. et al.* Exploring the skin brain link: Biomarkers in the skin with implications for aging research and Alzheimer's disease diagnostics // *Int. J. molec. Sci.* 2023. № 17 (24). P. 13309.
128. *Kobayashi K., Tanaka T., Okada S. et al.* Hepatocyte β -Klotho regulates lipid homeostasis but not body weight in mice // *FASEB J.* 2016. № 2 (30). P. 849–862.
129. *Kono M., Nagata H., Umemura S. et al.* *In situ* expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin // *FASEB J.* 2001. № 12 (15). P. 1–14.
130. *Koyama D., Sato Y., Aizawa M. et al.* Soluble α Klotho as a candidate for the biomarker of aging // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. № 4 (467). P. 1019–1025.
131. *Krtolica A., Parrinello S., Lockett S. et al.* Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging // *Proc. nat. Acad. Sci.* 2001. № 21 (98). P. 12072–12077.
132. *Krutmann J., Bouloc A., Sore G. et al.* The skin aging exposome // *J. Dermatol. Sci.* 2017. № 3 (85). P. 152–161.
133. *Kuilman T., Peeper D.S.* Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress // *Nat. Rev. Cancer.* 2009. № 2 (9). P. 81–94.
134. *Kuro-o M.* Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence // *Biol. Chem.* 2008. № 3 (389). P. 233–241.
135. *Kuro-o M.* Klotho and aging // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Gen. Subj.* 2009. № 10 (1790). P. 1049–1058.
136. *Kurosu H., Kuro-o M.* The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors // *Molec. Cell. Endocr.* 2009. № 1 (299). P. 72–78.
137. *Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D. et al.* Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science.* 2005. № 5742 (309). P. 1829–1833.
138. *Lagoumtzi S.M., Chondrogianni N.* Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases // *Free Rad. Biol. Med.* 2021. № 171. P. 169–190.
139. *Lamming D.W., Wood J.G., Sinclair D.A.* MicroReview: Small molecules that regulate lifespan: Evidence for xenohormesis // *Molec. Microbiol.* 2004. № 4 (53). P. 1003–1009.
140. *LaPak K.M., Burd C.E.* The Molecular balancing act of p16INK4a in cancer and aging // *Molec. Cancer Res.* 2014. № 2 (12). P. 167–183.
141. *Lawless C., Wang C., Jurk D. et al.* Quantitative assessment of markers for cell senescence // *Exp. Gerontol.* 2010. № 10 (45). P. 772–778.
142. *Lecot P., Alimirah F., Desprez P.-Y. et al.* Context-dependent effects of cellular senescence in cancer development // *Brit. J. Cancer.* 2016. № 11 (114). P. 1180–1184.
143. *Lee K.J., Jang Y.O., Cha S.-K. et al.* Expression of fibroblast growth factor 21 and β -Klotho regulates hepatic fibrosis through the nuclear factor- κ B and c-Jun N-Terminal kinase pathways // *Gut Liver.* 2018. № 4 (12). P. 449–456.
144. *Lee Y.I., Choi S., Roh W.S. et al.* Cellular senescence and inflammaging in the skin microenvironment // *Int. J. Molec. Sci.* 2021. № 8 (22). P. 3849.
145. *Lehallier B., Gate D., Schaum N. et al.* Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan // *Nat. Med.* 2019. № 12 (25). P. 1843–1850.
146. *Levine M.E., Lu A.T., Quach A. et al.* An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // *Aging.* 2018. № 4 (10). P. 573–591.
147. *Lewis D.A., Travers J.B., Machado C. et al.* Reversing the aging stromal phenotype prevents carcinoma initiation // *Aging.* 2011. № 4 (3). P. 407–416.
148. *Li F., Li X., Li Z. et al.* β Klotho is identified as a target for therapeutics in non-small cell lung cancer // *Theranostics.* 2019. № 25 (9). C. 7474–7489.
149. *Li K., Romero M., Cañardo M. et al.* B cells from old mice induce the generation of inflammatory T cells through metabolic pathways // *Mech. Ageing Dev.* 2023. № 209. P. 111742.
150. *Li X., Li C., Zhang W. et al.* Inflammation and aging: Signaling pathways and intervention therapies // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. № 1 (8). P. 239.
151. *Liang W.J., Gustafsson Å.B.* The Aging heart: Mitophagy at the center of rejuvenation // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. № 7. P. 18.
152. *Lim K., Groen A., Molostvov G. et al.* α -Klotho Expression in Human tissues // *J. clin. Endocr. Metab.* 2015. № 10 (100). P. E1308–E1318.
153. *Lin B.C., Wang M., Blackmore C. et al.* Liver-specific activities of FGF19 require Klotho beta // *J. Biol. Chem.* 2007. № 37 (282). P. 27277–27284.
154. *Liu Y., Sanoff H.K., Cho H. et al.* Expression of p16INK4a in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging // *Aging Cell.* 2009. № 4 (8). P. 439–448.
155. *López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al.* The hallmarks of aging // *Cell.* 2013. № 6 (153). P. 1194–1217.
156. *López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al.* Hallmarks of aging: An expanding universe // *Cell.* 2023. № 2 (186). C. 243–278.
157. *Low E., Alimohammadiha G., Smith L.A. et al.* How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? // *Ageing Res. Rev.* 2021. № 71. P. 101456.
158. *Lu A.T., Quach A., Wilson J.G. et al.* DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan // *Aging.* 2019. № 2 (11). C. 303–327.
159. *Luderer H.F., Nazarian R.M., Zhu E.D. et al.* Ligand-dependent actions of the vitamin D receptor are required for activation of TGF- β signaling during the inflammatory response to cutaneous injury // *Endocrinology.* 2013. № 1 (154). P. 16–24.
160. *Maarouf M., Maarouf C.L., Yosipovitch G. et al.* The impact of stress on epidermal barrier function: An evidence-based review // *Brit. J. Dermatol.* 2019. № 6 (181). P. 1129–1137.
161. *Maestro M.A., Molnár F., Mourriño A. et al.* Vitamin D receptor 2016: Novel ligands and structural insights // *Expert Opin. Ther. Patents.* 2016. № 11 (26). P. 1291–1306.
162. *Maity S., Muhamed J., Sarikhani M. et al.* Sirtuin 6 deficiency transcriptionally up-regulates TGF- β signaling and induces fibrosis in mice // *J. Biol. Chem.* 2020. № 2 (295). P. 415–434.
163. *Mamoshina P., Kochetov K., Lane E. et al.* Population specific biomarkers of human aging: A big data study using South Korean, Canadian, and Eastern European patient populations // *J. Geront. Ser. A.* 2018. № 11 (73). P. 1482–1490.
164. *Mancino G., Miro C., Di Cicco E. et al.* Thyroid hormone action in epidermal development and homeostasis and its implications in the pathophysiology of the skin // *J. Endocr. Investig.* 2021. № 8 (44). P. 1571–1579.
165. *Marahatta S., Singh A., Pyakurel P.* Self-cosmetic care during the COVID-19 pandemic and its psychological impacts:

- Facts behind the closed doors // *J. Cosmetic Dermatol.* 2021. № 10 (20). P. 3093–3097.
166. *McConnell B.B., Starborg M., Brookes S. et al.* Inhibitors of cyclin-dependent kinases induce features of replicative senescence in early passage human diploid fibroblasts // *Curr. Biol.* 1998. № 6 (8). P. 351–354.
167. *Mehdizadeh M., Aguilar M., Thorin E. et al.* The role of cellular senescence in cardiac disease: Basic biology and clinical relevance // *Nat. Rev. Cardiol.* 2022. № 4 (19). P. 250–264.
168. *Melnitskaia A.A., Matchekhina L.V., Tkacheva O.N. et al.* RUSS-AGE: Developed research protocol for the creation of Russian biological age calculators // *Russ. J. Geriatr. Med.* 2024. № 4 (16). P. 239–247.
169. *Menassa M., Stronks K., Khatami F. et al.* Concepts and definitions of healthy ageing: A systematic review and synthesis of theoretical models // *eClinicalMedicine.* 2023. № 56. P. 101821.
170. *Miao J., Huang J., Luo C. et al.* Klotho retards renal fibrosis through targeting mitochondrial dysfunction and cellular senescence in renal tubular cells // *Physiol. Rep.* 2021. № 2 (9). P. e14696.
171. *Mikhaylova S.V., Kuzmichev Yu.G., Krasnikova L.I.* Physiological and hygienic substantiation for rating scale of the biological age «bio-age» // *Hygiene Sanitat.* 2018. № 7 (97). P. 642–647.
172. *Minamino T., Orimo M., Shimizu I. et al.* A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance // *Nature Med.* 2009. № 9 (15). P. 1082–1087.
173. *Misery L.* The neuro-immuno-cutaneous system and ultraviolet radiation // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000. № 2 (16). P. 78–81.
174. *Misery L., Schut C., Balieva F. et al.* White paper on psychodermatology in Europe: A position paper from the EADV Psychodermatology Task Force and the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP) // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023. № 12 (37). P. 2419–2427.
175. *Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B. et al.* Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6 // *Cell.* 2006. № 2 (124). P. 315–329.
176. *Muise A., Desmarais S.* Women's perceptions and use of «Anti-Aging» products // *Sex Roles.* 2010. № 1–2 (63). P. 126–137.
177. *Nagai K., Matsushita T., Matsuzaki T. et al.* Depletion of SIRT6 causes cellular senescence, DNA damage, and telomere dysfunction in human chondrocytes // *Osteoarth. Cartilage.* 2015. № 8 (23). P. 1412–1420.
178. *Naval J., Coma M., Valls R. et al.* Methods for diagnosing perceived age on the basis of an ensemble of phenotypic features // *Clin. Cosm. Investig. Dermatol.* 2014. № 7. P. 133.
179. *Nelson G., Wordsworth J., Wang C. et al.* A senescent cell bystander effect: Senescence-induced senescence // *Aging Cell.* 2012. № 2 (11). P. 345–349.
180. *Nevnitsyna T.A., Sheremet N.L.* Molecular mechanisms and pathogenetic treatment of mitochondrial optic neuropathies // *Vestn. Oftalmol.* 2016. № 1 (132). P. 91.
181. *Nie C., Li Y., Li R. et al.* Distinct biological ages of organs and systems identified from a multi-omics study // *Cell Rep.* 2022. № 10 (38). P. 110459.
182. *Nunes-Oliveira A.C., Tempaku P.F., Tufik S. et al.* Cellular senescence and sleep in childhood and adolescence: A scoping review focusing on sleep-disordered breathing // *Sleep Med.* 2024. № 122. P. 134–140.
183. *Ogata Y., Yamada T., Hasegawa S. et al.* SASP-induced macrophage dysfunction may contribute to accelerated senescent fibroblast accumulation in the dermis // *Exper. Dermatol.* 2021. № 1 (30). P. 84–91.
184. *Ogrodnik M., Carlos Acosta J., Adams P.D. et al.* Guidelines for minimal information on cellular senescence experimentation *in vivo* // *Cell.* 2024. № 16 (187). P. 4150–4175.
185. *Olivieri F., Albertini M.C., Orciani M. et al.* DNA damage response (DDR) and senescence: Shuttled inflamm-miRNAs on the stage of inflamm-aging // *Oncotarget.* 2015. № 34 (6). P. 35509–35521.
186. *Osorio F.G., Soria-Valles C., Santiago-Fernández O. et al.* NF-κB signaling as a driver of ageing // *Int. Rev. Cell molec. Biol.* 2016. № 326. P. 133–174.
187. *Overhoff M.G., Garbe J.C., Koh J. et al.* Cellular senescence mediated by p16INK4A-coupled miRNA pathways // *Nucl. Acids Res.* 2014. № 3 (42). P. 1606–1618.
188. *Palikaras K., Lionaki E., Tavernarakis N.* Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology // *Nature Cell Biol.* 2018. № 9 (20). P. 1013–1022.
189. *Paltsev M.A., Zuev V.A., Kozhevnikova E.O. et al.* Molecular markers of Alzheimer disease early diagnostic: Investigation perspectives of peripheral tissues // *Adv. Geront.* 2017. № 6 (30). P. 809–817.
190. *Patel S.K., Bons J., Rose J.P. et al.* Exosomes released from senescent cells and circulatory exosomes isolated from human plasma reveal aging-associated proteomic and lipid signatures // *Aging.* 2025. № 8 (17). P. 1929–1965.
191. *Perez P., Page A., Jorcano J.L.* Role of phosphorylated p50-NF-κB in the ultraviolet response of mouse skin // *Molec. Carcinogen.* 2000. № 4 (27). P. 272–279.
192. *Petrova N.V., Velichko A.K., Razin S.V. et al.* Small molecule compounds that induce cellular senescence // *Aging Cell.* 2016. № 6 (15). P. 999–1017.
193. *Phan T.S., Schink L., Mann J. et al.* Keratinocytes control skin immune homeostasis through de novo-synthesized glucocorticoids // *Sci. Adv.* 2021. № 5 (7). P. eabe0337.
194. *Pillai V.B., Gupta M.P.* Is nuclear sirtuin SIRT6 a master regulator of immune function? // *Amer. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2021. № 3 (320). P. E399–E414.
195. *Poh W., Wong W., Ong H. et al.* Klotho-beta overexpression as a novel target for suppressing proliferation and fibroblast growth factor receptor-4 signaling in hepatocellular carcinoma // *Molec. Cancer.* 2012. № 1 (11). P. 14.
196. *Prud'homme G.J., Wang Q.* Anti-inflammatory role of the Klotho protein and relevance to aging // *Cells.* 2024. № 17 (13). P. 1413.
197. *Qin Z., He T., Guo C. et al.* CCN1 is predominantly elevated in human skin dermis by solar-simulated ultraviolet irradiation and accumulated in dermal extracellular matrix // *J. Cell Commun. Signal.* 2023. № 2 (17). P. 287–296.
198. *Quan T., Qin Z., Voorhees J.J. et al.* Cysteine-rich protein 61 (CCN1) mediates replicative senescence-associated aberrant collagen homeostasis in human skin fibroblasts // *J. Cell. Biochem.* 2012. № 9 (113). P. 3011–3018.
199. *Quan T., Qin Z., Xu Y. et al.* Ultraviolet irradiation induces CYR61/CCN1, a mediator of collagen homeostasis, through activation of transcription factor AP-1 in human skin fibroblasts // *J. Investig. Dermatol.* 2010. № 6 (130). P. 1697–1706.
200. *Quan T., Xiang Y., Liu Y. et al.* Dermal fibroblast CCN1 expression in mice recapitulates human skin dermal aging // *J. Investig. Dermatol.* 2021. № 4 (141). P. 1007–1016.
201. *Ramot Y., Böhm M., Paus R.* Translational neuroendocrinology of human skin: Concepts and perspectives // *Trends Molec. Med.* 2021. № 1 (27). P. 60–74.
202. *Reichrath J.* Unravelling of hidden secrets: The role of vitamin D in skin aging // *Dermato-Endocrinology.* 2012. № 3 (4). P. 241–244.
203. *Ressler S., Bartkova J., Niederegger H. et al.* p16INK4A is a robust *in vivo* biomarker of cellular aging in human skin // *Aging Cell.* 2006. № 5 (5). P. 379–389.
204. *Rizzi V., Gubitosa J., Fini P. et al.* Neurocosmetics in skincare: The fascinating world of skin-brain connection: A review to explore ingredients, commercial products for skin aging, and cosmetic regulation // *Cosmetics.* 2021. № 3 (8). P. 66.
205. *Rodier F., Coppé J.-P., Patil C.K. et al.* Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion // *Nature Cell Biol.* 2009. № 8 (11). P. 973–979.
206. *Roichman A., Elhanati S., Aon M.A. et al.* Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan // *Nature Commun.* 2021. № 1 (12). P. 3208.

207. *Rostami A., Lambie M., Yu C.W. et al.* Senescence, necrosis, and apoptosis govern circulating cell-free DNA release kinetics // *Cell Rep.* 2020. № 13 (31). P. 107830.
208. *Rudnicka E., Napierala P., Podfigurna A. et al.* The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing // *Maturitas.* 2020. № 139. P. 6–11.
209. *Ruggiero C., Tafaro L., Cianferotti L. et al.* Targeting the hallmarks of aging with vitamin D: Starting to decode the myth // *Nutrients.* 2024. № 6 (16). P. 906.
210. *Sakaguchi K., Takeuchi E., Suzuki M. et al.* DNA polymerases and Ki-67 nuclear antigen are induced in correlation with the resected mass of rat liver up to 90% // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2000. № 2 (385). P. 135–142.
211. *Salminen A., Kauppinen A., Kaarniranta K.* Emerging role of NF- κ B signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP) // *Cell. Signall.* 2012. № 4 (24). P. 835–845.
212. *Samuel S., Sitrin M.D.* Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation // *Nutrit. Rev.* 2008. № 66. P. S116–S124.
213. *Sand F.L., Nielsen D.M.B., Frederiksen M.H. et al.* The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis // *Gynec. Oncol.* 2019. № 1 (152). P. 208–217.
214. *Saraev G.B., Mironova E.S., Linkova N.S. et al.* Investigation of signal molecules in saliva: Prospects of application for diagnostics of myocardial infarction and the aging rate of different age people // *Adv. Geront. (Uspekhi Geront.).* 2019. № 3 (32). P. 364–369.
215. *Sayegh S., Fantecelle C.H., Laphanuwat P. et al.* Vitamin D3 inhibits p38 MAPK and senescence-associated inflammatory mediator secretion by senescent fibroblasts that impacts immune responses during ageing // *Aging Cell.* 2024. № 4 (23). P. e14093.
216. *Schneider E.L., Mitsui Y.* The relationship between in vitro cellular aging and in vivo human age // *Proceed. Nat. Acad. Sci.* 1976. № 10 (73). P. 3584–3588.
217. *Schneider E.L., Sternberg H., Tice R.R. et al.* Cellular replication and aging // *Mech. Ageing Dev.* 1979. № 3–4 (9). P. 313–324.
218. *Schonk D.M., Kuijpers H.J.H., Van Drunen E. et al.* Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10 // *Hum. Genet.* 1989. № 3 (83). P. 297–299.
219. *Secomandi L., Borghesan M., Velarde M. et al.* The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions // *Hum. Reprod. Update.* 2022. № 2 (28). P. 172–189.
220. *Segre J.A.* Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders // *J. clin. Invest.* 2006. № 5 (116). P. 1150–1158.
221. *Sequeira V.B., Rybchyn M.S., Tongkao-on W. et al.* The role of the vitamin D receptor and ERp57 in photoprotection by 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 // *Molec. Endocr.* 2012. № 4 (26). P. 574–582.
222. *Shaker M.R., Aguado J., Chaggar H.K. et al.* Klotho inhibits neuronal senescence in human brain organoids // *npj Aging Mech. Dis.* 2021. № 1 (7). P. 18.
223. *Sharpless N.E., Sherr C.J.* Forging a signature of in vivo senescence // *Nature Rev. Cancer.* 2015. № 7 (15). P. 397–408.
224. *Shi Y.-Y., Liu T.-J., Fu J.-H. et al.* Vitamin D/VDR signaling attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by maintaining the integrity of the pulmonary epithelial barrier // *Molec. Med. Rep.* 2016. № 2 (13). P. 1186–1194.
225. *Shimura H., Hattori N., Kubo S. et al.* Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase // *Nat. Genet.* 2000. № 3 (25). P. 302–305.
226. *Silverman N., Maniatis T.* NF- κ B signaling pathways in mammalian and insect innate immunity // *Genes Devel.* 2001. № 18 (15). P. 2321–2342.
227. *Slominski A., Pisarchik A., Wortsman J. et al.* Expression of Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis Related Genes in the human skin // *J. Investig. Dermat.* 2002. № 6 (119). P. 1449–1455.
228. *Slominski A.T., Zmijewski M.A., Skobowiat C. et al.* Introduction advances in anatomy, embryology and cell biology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. P. 1–6.
229. *Slominski R.M., Chen J.Y., Raman C. et al.* Photo-neuro-immuno-endocrinology: How the ultraviolet radiation regulates the body, brain, and immune system // *Proc. nat. Acad. Sci.* 2024. № 14 (121). P. e2308374121.
230. *Sobecki M., Mrouj K., Camasses A. et al.* The cell proliferation antigen Ki-67 organises heterochromatin // *eLife.* 2016. № 5. P. e13722.
231. *Sosa-Díaz E., Hernández-Cruz E.Y., Pedraza-Chaverri J.* The role of vitamin D on redox regulation and cellular senescence // *Free Radical biol. Med.* 2022. (193). P. 253–273.
232. *Srivastava A., Karlsson M., Marionnet C. et al.* Identification of chronological and photoageing-associated microRNAs in human skin // *Sci. Rep.* 2018. № 1 (8). P. 12990.
233. *Steenstrup T., Kark J.D., Verhulst S. et al.* Telomeres and the natural lifespan limit in humans // *Aging.* 2017. № 4 (9). P. 1130–1142.
234. *Stein G.H., Drullinger L.F., Soulard A. et al.* Differential roles for cyclin-dependent kinase inhibitors p21 and p16 in the mechanisms of senescence and differentiation in human fibroblasts // *Molec. cell. Biol.* 1999. № 3 (19). P. 2109–2117.
235. *Stilmann M., Hinz M., Arslan S.Ç. et al.* A nuclear Poly(ADP-Ribose)-Dependent signalosome confers DNA Damage-Induced I κ B Kinase activation // *Molec. Cell.* 2009. № 3 (36). P. 365–378.
236. *Strong R., Miller R.A., Astle C.M. et al.* Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice // *Aging Cell.* 2008. № 5 (7). P. 641–650.
237. *Surh Y.* Xenohormesis mechanisms underlying chemopreventive effects of some dietary phytochemicals // *Ann. New York Acad. Sci.* 2011. № 1 (1229). P. 1–6.
238. *Suryadevara V., Hudgins A.D., Rajesh A. et al.* SenNet recommendations for detecting senescent cells in different tissues // *Nat. Rev. Molec. cell. Biol.* 2024. № 12 (25). P. 1001–1023.
239. *Takahashi A., Ohtani N., Hara E.* Irreversibility of cellular senescence: Dual roles of p16INK4a/Rb-pathway in cell cycle control // *Cell Divis.* 2007. № 1 (2). P. 10.
240. *Talavera M., Sasse A.M.* Gathering consumer terminology using focus groups: An example with beauty care // *J. Sensory Stud.* 2019. № 6 (34). P. e12533.
241. *Tan J.X., Finkel T.* Lysosomes in senescence and aging // *EMBO Reports.* 2023. № 11 (24). P. e57265.
242. *Tian K., Chen P., Liu Z. et al.* Sirtuin 6 inhibits epithelial to mesenchymal transition during idiopathic pulmonary fibrosis via inactivating TGF- β 1/Smad3 signaling // *Oncotarget.* 2017. № 37 (8). P. 61011–61024.
243. *Tilstra J.S., Clauson C.L., Niedernhofer L.J. et al.* NF- κ B in aging and disease // *Aging Dis.* 2011. № 6 (2). P. 449–465.
244. *Toniato E., Spinass E., Saggini A. et al.* Immunomodulatory effects of vitamin B on skin inflammation // *J. biol. Regulat. Homeostat. Agents.* 2015. № 3 (29). P. 563–567.
245. *Touil Y., Latreche-Carton C., Bouazzati H.E. et al.* p65/RelA NF- κ B fragments generated by RIPK3 activity regulate tumorigenicity, cell metabolism, and stemness characteristics // *J. cell. Biochem.* 2022. № 3 (123). P. 543–556.
246. *Toutfaire M., Bauwens E., Debacq-Chainiaux F.* The impact of cellular senescence in skin ageing: A notion of mosaic and therapeutic strategies // *Biochem. Pharmacol.* 2017. № 142. P. 1–12.
247. *Tuttle C.S.L., Waaijer M.E.C., Slee-Valentijn M.S. et al.* Cellular senescence and chronological age in various human tissues: A systematic review and meta-analysis // *Aging Cell.* 2020. № 2 (19). P. e13083.
248. *Valen G.* Signal transduction through nuclear factor kappa B in ischemia-reperfusion and heart failure // *Basic Res. Cardiol.* 2004. № 1 (99). P. 1–7.
249. *Vermeer B.J.* Cosmeceuticals: A proposal for rational definition, evaluation, and regulation // *Arch. Dermatol.* 1996. № 3 (132). P. 337.

250. *Victorelli S., Lagnado A., Halim J. et al.* Senescent human melanocytes drive skin ageing via paracrine telomere dysfunction // *EMBO J.* 2019. № 23 (38). P. e101982.
251. *Waaijer M.E.C., Goldeck D., Gunn D.A. et al.* Are skin senescence and immunosenescence linked within individuals? // *Aging Cell.* 2019. № 4 (18). P. e12956.
252. *Waaijer M.E.C., Gunn D.A., Adams P.D. et al.* P16INK4a positive cells in human skin are indicative of local elastic fiber morphology, facial wrinkling, and perceived age // *J. Geront. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 2016. № 8 (71). P. 1022–1028.
253. *Waaijer M.E.C., Parish W.E., Strongitharm B.H. et al.* The number of p16INK4a positive cells in human skin reflects biological age // *Aging Cell.* 2012. № 4 (11). P. 722–725.
254. *Waldera Lupa D.M., Kalfalah F., Safferling K. et al.* Characterization of Skin Aging-Associated Secreted Proteins (SAASP) produced by dermal fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin // *J. Investig. Dermatol.* 2015. № 8 (135). P. 1954–1968.
255. *Wang A.S., Dreesen O.* Biomarkers of cellular senescence and skin aging // *Front. Genet.* 2018. № 9. P. 247.
256. *Wang S.-Z., Yu Y.-J., Adeli K.* Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis // *Microorganisms.* 2020. № 4 (8). P. 527.
257. *Wang Y., Wang L., Wen X. et al.* NF- κ B signaling in skin aging // *Mech. Ageing Dev.* 2019. № 184. P. 111160.
258. *Wang Z., Ni Y., Lou Y.-R. et al.* Klotho protects INS-1 pancreatic β -cells from senescence and enhances mitochondrial function // *Front. Aging.* 2025. № 6. P. 1512322.
259. *Wei J., Zhan J., Ji H. et al.* Fibroblast upregulation of vitamin D receptor represents a self-protective response to limit fibroblast proliferation and activation during pulmonary fibrosis // *Antioxidants.* 2023. № 8 (12). P. 1634.
260. *Wintzen M., Yaar M., Burbach J.P.H. et al.* Proopiomelanocortin gene product regulation in keratinocytes // *J. Investig. Dermatol.* 1996. № 4 (106). P. 673–678.
261. *Woo J., Ji H., Jeon K. et al.* Anti-skin aging effects of Gosori liquor lees extract by regulating interactions between senescent fibroblasts and adipose-derived stem cells // *Int. J. Cosmetic Sci.* 2025. № 3 (47). P. 476–487.
262. *Xu L.-W., Sun Y.-D., Fu Q.-Y. et al.* Unveiling senescence-associated secretory phenotype in epidermal aging: Insights from reversibly immortalized keratinocytes // *Aging.* 2024. № 18 (16). P. 12651–12666.
263. *Xu M., Palmer A.K., Ding H. et al.* Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age // *eLife.* 2015. № 4. P. e12997.
264. *Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N. et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age // *Nature Med.* 2018. № 8 (24). P. 1246–1256.
265. *Xu M., Tchkonja T., Ding H. et al.* JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age // *Proc. nat. Acad. Sci.* 2015. № 46 (112). P. E6301–E6310.
266. *Xu Y., Qi W., Zheng C. et al.* Loss of the vitamin D receptor triggers senescence in chronic myeloid leukemia via DDIT4-mediated DNA damage // *J. molec. cell. Biol.* 2024. № 10 (15). P. mjad066.
267. *Yang J., Chen X.* SIRT6 attenuates LPS-induced inflammation and apoptosis of lung epithelial cells in acute lung injury through ACE2/STAT3/PIM1 signaling // *Immunity Inflammat. Dis.* 2023. № 3 (11). P. e809.
268. *Ye L., Mauro T.M., Dang E. et al.* Topical applications of an emollient reduce circulating pro-inflammatory cytokine levels in chronically aged humans: A pilot clinical study // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019. № 11 (33). P. 2197–2201.
269. *Yegorov Y.E., Poznyak A.V., Bezsonov E.E. et al.* Somatic mutations of hematopoietic cells are an additional mechanism of body aging, conducive to comorbidity and increasing chronicification of inflammation // *Biomedicines.* 2022. № 4 (10). P. 782.
270. *Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S. et al.* Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase // *EMBO J.* 2004. № 12 (23). P. 2369–2380.
271. *Yoon J.E., Kim Y., Kwon S. et al.* Senescent fibroblasts drive ageing pigmentation: A potential therapeutic target for senile lentigo // *Theranostics.* 2018. № 17 (8). P. 4620–4632.
272. *Yousefzadeh M.J., Flores R.R., Zhu Y. et al.* An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs // *Nature.* 2021. № 7861 (594). P. 100–105.
273. *Yu G.T., Ganier C., Allison D.B. et al.* Mapping epidermal and dermal cellular senescence in human skin aging // *Aging Cell.* 2025. № 1 (24). P. e14358.
274. *Zerr P., Vollath S., Palumbo-Zerr K. et al.* Vitamin D receptor regulates TGF- β signalling in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. № 3 (74). P. e20.
275. *Zhang B., Xu J., Quan Z. et al.* Klotho protein protects human keratinocytes from UVB-induced damage possibly by reducing expression and nuclear translocation of NF- κ B // *Med. Sci. Monitor.* 2018. № 24. P. 8583–8591.
276. *Zhang J., Yu H., Man M. et al.* Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance // *Aging Cell.* 2024. № 2 (23). P. e14054.
277. *Zhang L., Adique A., Sarkar P. et al.* The Impact of routine skin care on the quality of life // *Cosmetics.* 2020. № 3 (7). P. 59.
278. *Zhang T., He Y., Shu X. et al.* Photomodulation alleviates cellular senescence of aging adipose-derived stem cells // *Cell Commun. Signal.* 2023. № 1 (21). P. 146.
279. *Zhang W., Li Z., Niu Y. et al.* The biological age model for evaluating the degree of aging in centenarians // *Arch. Geront. Geriat.* 2024. № 117. P. 105175.
280. *Zhao G., Wang H., Xu C. et al.* SIRT6 delays cellular senescence by promoting p27Kip1 ubiquitin-proteasome degradation // *Aging.* 2016. № 10 (8). P. 2308–2323.
281. *Zhao X., Han D., Zhao C. et al.* New insights into the role of Klotho in inflammation and fibrosis: Molecular and cellular mechanisms // *Front. Immunol.* 2024. (15). P. 1454142.
282. *Zhu Y., Almutashiri S., Han Y. et al.* The roles of CCN1/CYR61 in pulmonary diseases // *Int. J. molec. Sci.* 2020. № 21 (21). P. 7810.
283. *Zhu Y., Prata L.G.P.L., Gerdes E.O.W. et al.* Orally-active, clinically-translatable senolytics restore α -Klotho in mice and humans // *eBioMedicine.* 2022. № 77. P. 103912.
284. *Zorin V., Grekhova A., Pustovalova M. et al.* Spontaneous γ H2AX foci in human dermal fibroblasts in relation to proliferation activity and aging // *Aging.* 2019. № 13 (11). P. 4536–4546.
285. *Zou Z., Long X., Zhao Q. et al.* A single-cell transcriptomic atlas of human skin aging // *Dev. Cell.* 2021. № 3 (56). P. 383–397.e8.
286. *Statista.* Size of the anti-aging products market worldwide from 2022 to 2032. <https://www.statista.com/statistics/509679/value-of-the-global-anti-aging-market/>

Поступила в редакцию 27.03.2026

После доработки 27.03.2026

Принята к публикации 02.04.2026

A. Yu. Prokopov¹, A.O. Drobintseva², P.N. Liubiakina¹, I.M. Kvetnoy³

**SENESCENT DERMAL FIBROBLASTS: MOLECULAR LOGISTICS
OF THE DISTANT AND SYSTEMIC EFFECTS OF EXOGENOUS BIOACTIVE
COMPOUNDS IN THE HUMAN BODY**

¹ «ROS-Chemia» LLC, 15 Pervomayskaya str., Yekaterinburg 620075,
e-mail: a.prokopov@ros-chimia.ru; ² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
2N Litovskaya str., St. Petersburg 194100; ³ Saint-Petersburg Research Institute
of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovskiy pr., St. Petersburg 191036; ⁴ Medical Institute,
Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034

One of the hallmarks of skin aging is the accumulation of senescent cells, which drives the process of inflammaging. The senescence-associated secretory phenotype (SASP), which characterizes senescent cells, can induce dysfunction in both neighboring skin cells and cells of distant organs. In this study, distant negative effects of senescent dermal fibroblasts on target cells (B-lymphocytes, hepatocytes, and alveolar epithelial cells) were demonstrated. The expression of Klotho, Parkin, SIRT6, VDR, Ki-67, CCN1, p16, and p65 proteins was assessed. The effects of an extract from a plant native to Russia, *Hippophae rhamnoides* (Sea buckthorn, S), extracts from plants of the African ecosystem *Aspalathus linearis* (Rooibos, R), *Moringa oleifera* (Moringa, M), *Kigelia Africana* (Kigelia, Kg), and an injectable hyaluronic acid gel (HA-gel) on the formation of the senescent phenotype in dermal fibroblasts were evaluated. The studied extracts and HA-gel protected cells from the negative processes induced by genotoxic stress. Moreover, extracts R, S, and HA-gel suppressed the adverse distant effects of damaged fibroblasts, normalizing marker expression in recipient cells, suggesting an influence on signaling pathways involved in the senescent transformation of distant cells. These results suggest considering cosmetic products based on the studied extracts and the injectable preparation as potential agents capable of delaying the aging of not only the skin but also the whole organism, which may be a component of the healthy aging concept.

Key words: healthy aging, well-being, senescent fibroblasts, Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP), inflammaging, skin aging

