

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАМЕДЛЕНИЯ СТАРЕНИЯ КОЖИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГИДРОЛИЗАТА ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

И.М. Кветной^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор, **А.О. Дробинцева**^{1,3}, кандидат биологических наук, доцент, **Т.С. Клейменова**^{1,3}, **В.О. Полякова**^{1,2}, доктор биологических наук, профессор, **К.А. Туркадзе**⁴, кандидат медицинских наук

¹ФГБУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
Российская Федерация, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: anna.drobintseva@gmail.com

Введение. Применение гидролизата плаценты в косметологии, открывает новую страницу в анти-эйдж терапии. Многочисленные исследования подтвердили антиоксидантные, противовоспалительные, антипигментные свойства препаратов гидролизата плаценты, а также активации трофической функции и оптимизации клеточного метаболизма. Отличием препарата Мэлсмон от аналогов является его максимальная безопасность, так как в состав препарата не входят гормоны, факторы роста, ферменты, он полностью очищен от токсичных веществ.

Цель исследования. Оценить возможность применения препарата Мэлсмон в качестве регуляторного и геропротективного средства для профилактики старения кожи фибробластов человека при их старении *in vitro*.

Материал и методы. Сравнивали экспрессию белков методом иммуноцитохимии в клеточных культурах фибробластов кожи человека на 7-м и 14-м пассажах с введением препарата Мэлсмон и в контрольной группе.

Результаты. При анализе относительной площади экспрессии изучаемых маркеров в «молодой культуре» фибробластов человека на 3-м пассаже было установлено увеличение показателей экспрессии маркеров Ki-67, кальретиккулина, сиртуина-6 и синтаксина под воздействием препарата «Мэлсмон», тогда как в «старой культуре» на 14-м пассаже при введении гидролизата плаценты (Мэлсмон) наблюдалась активация экспрессии ki-67, сиртуинов 1 и 6, до аналогичных показателей в молодой (контрольной) культуре.

Заключение. Препарат Мэлсмон обладает выраженными геропротективными свойствами по отношению к клеткам кожи человека, что дает основание для его дальнейшей разработки в качестве средства, стимулирующего регенераторные процессы в коже и препятствующего ее старению.

Ключевые слова: препарат Мэлсмон, гидролизат плаценты, сиртуины, геропротективное средство, старение кожи, сигнальные молекулы

MOLECULAR MECHANISMS OF RETARDATION OF SKIN AGING UNDER INFLUENCE OF HUMAN PLACENTA HYDROLYSATE

I.M. Kvetnoy^{1,2}, **A.O. Drobintseva**^{1,3}, **T.S. Kleimenova**^{1,3}, **V.O. Polyakova**^{1,2}, **K.A. Turkadze**⁴

¹D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mendeleevskaya line, 3, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation;

²St. Petersburg University, Universitetskaya emb., 7/9, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation;

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation;

⁴Sechenov University, Trubetskaya str., 8/2, Moscow, 119991, Russian Federation

E-mail: anna.drobintseva@gmail.com

Introduction. Application of placenta hydrolysate in cosmetology opens a new page in anti-aging therapy. Numerous studies have confirmed the antioxidant, anti-inflammatory, anti-pigmental properties of placenta hydrolysate preparations, as well as activation of trophic function and optimization of cellular metabolism. The difference between preparation Melsmon and its analogs is the maximum safety of the drug since it does not include hormones, growth factors, enzymes, it is completely free from toxic substances.

Purpose of the study. To evaluate the possibility of using the preparation Malsmon as a regulatory and geroprotective agent for the prevention of skin aging of human fibroblasts during their senescence *in vitro*

Methods. The expression of proteins was compared by immunocytochemistry in cell cultures of human skin fibroblasts at 7th and 14th passages with the administration of preparation Melsmon and in the control group.

Results. When analyzing the data of the relative area of expression of the studied markers in the «young culture» of human fibroblasts, an increase in the expression indices of Ki-67, calreticulin, sirtuin-6 and syntaxin under the influence of the Melsmon preparation was found after the 3rd passage. Whereas in the «old culture» on the 14th passage, when placental hydrolysate (Melsmon) was added, activation of the expression of ki-67, sirtuins 1 and 6, to the same level as in the young (control) culture was observed.

Conclusion. The Melsmon preparation has pronounced geroprotective properties with respect to human skin cells, which gives arguments for its further development as a means of stimulating regenerative processes in the skin and preventing its aging.

Key words: Melsmon preparation, placental hydrolysate, sirtuins, geroprotective agent, skin aging, signaling molecules

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что человеческий гидролизат плаценты содержит множество сигнальных молекул с разной биологической активностью обладающих разными терапевтическими эффектами, — гормоны, белки, липиды, нуклеиновые кислоты, гликозаминогликаны, аминокислоты, витамины и минералы [1, 2]. В исследовании японских ученых сообщалось, что экстракт плаценты эффективен для восстановления сил при утомляемости, активизируя кровоснабжение и, следовательно, трофические функции, а также содействуя экскреции метаболитов из организма [3]. Кроме того, в различных лабораториях проведено несколько исследований по антиоксидантному [4], противовоспалительному [3] и антипигментному действию [5, 6] гидролизата плаценты.

Первым регенеративные свойства плацентарного экстракта обнаружил и на этой основе обосновал метод тканевой терапии российский офтальмолог и хирург профессор В.П. Филатов (1875–1956). Его метод был основан на предположении, что экстракт плаценты содержит большое количество «биогенных стимуляторов», которые активизируют обмен веществ. К сожалению, потом лидерство в области терапии плацентарными препаратами перешло к Японии, где в 1956 г. появился препарат Мэлсмон [7]. С 2011 г. аллогенный гидролизат плаценты для подкожного введения Мэлсмон был зарегистрирован на территории РФ как лекарственное средство для коррекции астенических состояний у женщин в пери- и постменопаузальном периоде и стал предметом пристального изучения российских исследователей и клиницистов [8]. Отличием препарата Мэлсмон от его аналогов является максимальная безопасность препарата, так как в его состав не входят гормоны, факторы роста, ферменты, он полностью очищен от токсичных веществ, является апирогенным и антиаллергенным.

В экспериментальном исследовании *in vitro* было установлено, что в основе механизма действия препарата Мэлсмон лежит его способность усиливать энергетический потенциал клеток, способствуя нормализации функциональной активности митохондрий. По мнению авторов, это приводит к оптимизации клеточного обмена, тем самым тормозится формирование и прогрессирование патологических процессов как на клеточном уровне, так и в организме в целом [9, 10].

С учетом изложенного нами оценена возможность применения препарата Мэлсмон в качестве регуляторного и геропротективного средства для профилактики старения кожи фибробластов человека при их старении *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания культуры клеток фибробластов (n=3) использовали нормальную пуповину человека, полученную при естественных срочных родах на 40-й неделе беременности. Пассирование клеток проводили через 3 дня на 4-й, когда культура достигала состояния монослоя. Клетки культивировали до 3-го («молодая культура») и 14-го пассажей («старая культура»). Все культуры были разделены на 2 группы: 1-я — культура фибробластов человека с введением физиологического раствора, 2-я — культура фибробластов человека с введением препарата Мэлсмон. Препарат Мэлсмон добавлялся в культуральные среды в концентрации 200 мкл на 3 мл питательной среды.

Для оценки геропротективного эффекта были выбраны сигнальные молекулы, наиболее активно участвующие в механизмах клеточного обновления, регенерации и антистарения, — AIF, ki-67, сиртуин-1 (Sirt-1), сиртуин-6 (Sirt-6) кальретикулин (CALR), синтаксин-6 (STX6).

Экспрессия сигнальных молекул и структурно-функциональная организация клеточных культур фибробластов изучались молекулярно-морфологическими методами (иммуноцитохимическое маркирование, иммунофлюоресцентная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, морфометрия, 3D-реконструкция, компьютерный анализ микроскопических изображений).

Для иммунофлюоресцентного окрашивания клетки помещали в 24-луночный планшет («Биолот»). В работе использовали первичные моноклональные антитела к AIF («Abcam», 1:500), Calreticulin («Abcam», 1:200), ki-67 («Dako», 1:50), Sirt-6 («Abcam», 1:100), Sirt-1 («Abcam», 1:250) Syntaxin 6 («Abcam», 1:150). Для пермеабиллизации использовали 0,1% Triton X-100 («Биолот»), растворенный в фосфатном буфере (PBS). Далее культуры клеток инкубировали в 1% эмбриональной телячьей сыворотке (fetal bovine serum, FBS) (pH=7,5) в течение 30 мин для блокировки неспецифического связывания. Инкубацию с первыми антителами проводили в течение 60 мин.

Конфокальную микроскопию клеток проводили на инвертированном конфокальном микроскопе Olympus Fluo View FV1000-IX70 с использованием апохроматического объектива «404 UPlan». Для спецификации флуоресценции исследуемых маркеров использовали волну возбуждения диодного лазера 488 нм, мультиаргонового лазера 647 нм. Ядра клеток окрашивали Hoechst 33258 (Sigma), в результате чего они флуоресцировали синим цветом. Зеленая и красная флуоресценция отражали экспрессию исследуемых маркеров (инкубация со вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом AlexaFluor 488 и 647 – 1:1000, Abcam – в течение 30 мин при комнатной температуре, в темноте).

Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений FW-10 и программного обеспечения Videotest Morphology 5.2. В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении в 400 раз. Измеряли площадь экспрессии – ее рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения для маркеров с цитоплазматическим окрашиванием, и как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными ядрами, к общей площади ядер в поле зрения для маркеров с ядерной экспрессией. Показатели площади экспрессии выражали в процентах.

Статистическая обработка данных включала подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки (Statistica 7.0). Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро–Уилка (W-test). Было установлено, что все выборки соответствуют нормальному распределению.

Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса). Для выборок, а которых разброс был значительным, применяли процедуры множественных сравнений с помощью критерия Манна–Уитни. Для групп с незначительным разбросом применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных об относительной площади экспрессии изучаемых маркеров в «молодой культуре» фибробластов человека на 3-м пассаже было установлено увеличение показателей экспрессии маркеров Ki-67, кальретикулина, сиртуина-6 и синтаксина под воздействием препарата Мэлсмон (рис. 1). Наиболее значимые статистически достоверные отличия выявлены при изучении маркера Ki-67, экспрессия которого при добавлении в культуру препарата Мэлсмон повышалась в 1,9 раза по сравнению с контролем.

Белок Ki-67 – фактор пролиферации, присутствует в ядрах всех делящихся клеток. Уровень экспрессии Ki-67 – информативный показатель для определения интенсивности деления фибробластов кожи. Главной функцией фибробластов является синтез межклеточного матрикса соединительной ткани, основными компонентами которого являются протеины – коллаген, эластин, фибрин и гиалуроновая кислота [11].

При старении клеточной культуры фибробластов также наблюдается активация их пролиферации под действием препарата Мэлсмон. Контрольное значение площади экспрессии Ki-67 на 14-м пассаже составило $1,11 \pm 0,2\%$. В культуре фибробластов на 14-м пассаже площадь экспрессии Ki-67 в группе с введением гидролизата плаценты увеличивалась в 1,7 раза – до $1,84 \pm 0,34\%$. Из литературы известно, что с возрастом наблюдается уменьшение экспрессии ki-67 в фибробластах и других клетках [12], тогда как препарат Мэлсмон стиму-

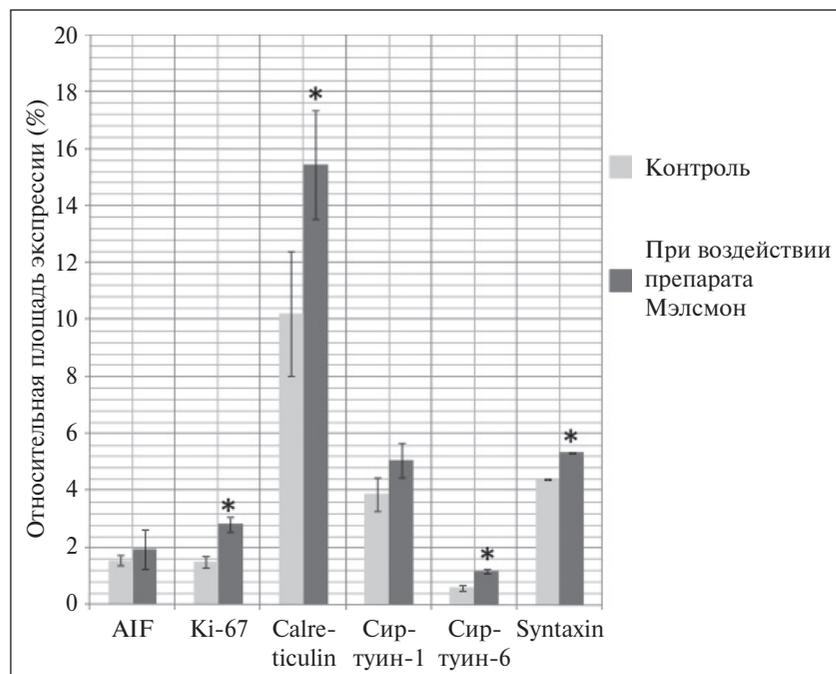


Рис. 1. Сравнение показателей относительной площади экспрессии сигнальных молекул в культуре фибробластов человека на 3-м пассаже.

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем

Fig. 1. Comparison of the relative area of signal molecule expression in a human fibroblast culture at the 3rd passage. * $p < 0,05$ compared with the corresponding control

лирует деление оставшихся в культуре клеток фибробластов человека (рис. 2).

Увеличение относительной площади экспрессии кальретикулина (CALR) под воздействием препарата Мэлмон свидетельствует об активизации синтетических процессов в культуре фибробластов человека (см. рис. 1). CALR является маркером эндоплазматической сети (ЭПС), а, как известно, этот органелл обеспечивает синтез и модификацию всех белков, синтезируемых клеткой для выведения наружу. CALR является шопероном, в комплексе с кальнексином он участвует в формировании третичной структуры белков. CALR контролирует поток белков и гликопротеинов от ЭПС к аппарату Гольджи, не давая неправильно свернутым молекулам перемещаться в цис-полис аппарата Гольджи [13].

Также CALR обеспечивает регуляцию внутриклеточной концентрации кальция, связывая активными центрами молекулы кальция и удерживая их. Было показано, что содержание кальретикулина в мозге мышей при их старении постоянно снижается. Уменьшение с возрастом содержания кальретикулина приводит к снижению контроля качества белка, что способствует к деструктивным изменениям в процессе старения [14].

На 14-м пассаже не было выявлено статистически достоверных различий между контрольной и опытной группами. Следует отметить, что значение площади экспрессии CALR на 14-м пассаже при введении препарата Мэлмон ($9,84 \pm 1,7\%$) было сопоставимо со значением площади экспрессии в контрольной культуре на 3-м пассаже ($10,22 \pm 2,2\%$).

Таким образом, при старении клеточной культуры введение препарата Мэлмон позволяет замедлить эти процессы.

Данные об усилении синтетической активности фибробластов человека *in vitro* в группе с введением гидролизата плаценты подтверждаются и увеличением относительной площади экспрессии синтаксина-6 под воздействием препарата Мэлмон.

Синтаксин 6 (STX6) является маркером аппарата Гольджи. STX6 участвует во внутриклеточной транспортировке везикул, т.е. в транспорте белков. В фибробластах человека STX6 регулирует пост-Гольджи транспорт и доставку компонентов микродоменов мембраны, таких как ганглиозид GM1 (гликосфинголипид) и кавеолин-1, в плазматическую мембрану. Кавеолин-1 участвует в образовании кавеол, которые, в свою очередь, опосредуют мембранный транспорт, эндоцитоз и формирование клеточного ответа на внешний сигнал.

Кроме того, STX6 необходим для ретроградного переноса в тран-полус аппарата Гольджи гликосфинголипидов, ассоциированных с мембранными микродоменами, и холестерина, полученного из липопротеидов низкой плотности [15].

Статистически достоверные отличия показателей относительной площади экспрессии в контроле и при воздействии препарата Мэлмон выявлены на 3-м пассаже — значения составили соответственно $4,39 \pm 0,2$ и $5,35 \pm 0,44\%$ (см. рис. 1).

Apoptosis inducing factor (AIF) — митохондриальный проапоптозный белок межмембранной локализации с молекулярной массой 62 кДа. AIF запускает путь апоптоза, независимый от каспаз, вызывая конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК в клетке. При поступлении апоптотического сигнала происходит транслокация AIF из митохондрии в цитоплазму, а затем в ядро клетки, где он вызывает независимую от каспаз запрограммированную смерть клетки [16].

В нашем исследовании на клеточной культуре фибробластов человека не выявлено статистически достоверных отличий между группами ни на 3-м, ни на 14-м пассаже по площади экспрессии маркера AIF, т.е. препарат Мэлмон не воздействует на апоптоз в культурах клеток и его применение безопасно.

Значимым является увеличение экспрессии сиртуина-6 на 3-м и 14-м пассажах в культуре клеток фибробластов человека (см. рис. 1, 2).

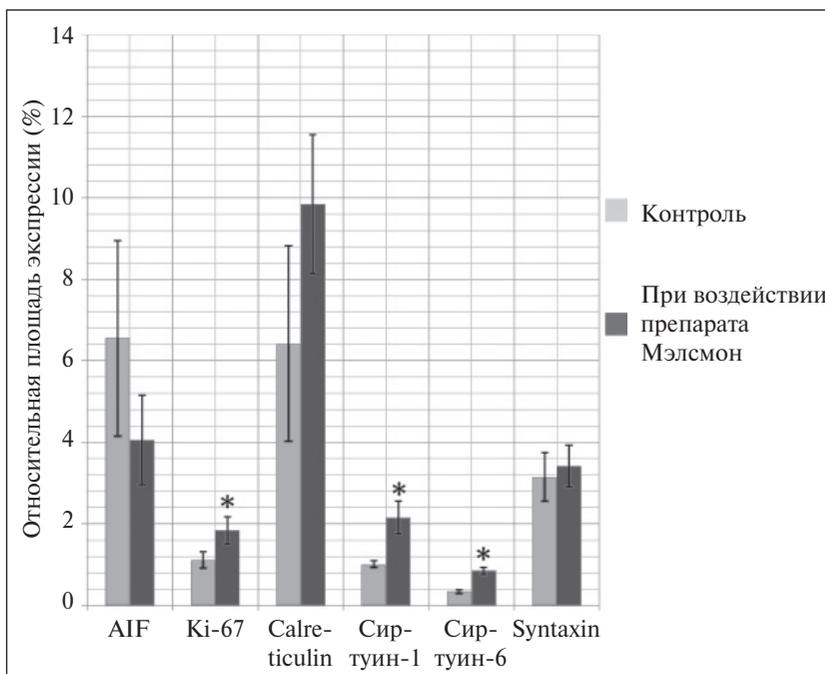


Рис. 2. Сравнение показателей относительной площади экспрессии сигнальных молекул в культуре фибробластов человека на 14-м пассаже.

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем

Fig. 2. Comparison of the relative area of signal molecule expression in a human fibroblast culture at the 14rd passage. * $p < 0,05$ compared with the corresponding control

SIRT6 – критический регулятор транскрипции и стабильности генома, теломерной целостности, репарации ДНК и метаболического гомеостаза [17]. Истощение пула SIRT6 приводит к аномальной структуре теломер и потере концевых последовательностей при репликации ДНК, в результате чего наблюдаются нестабильность генома и преждевременное клеточное старение [18].

SIRT6 также играет важную роль в регуляции процессов репарации ДНК. SIRT6 ассоциируется с хроматином, фланкирующим двунитевые разрывы ДНК (DSB), тем самым стабилизируя белки репарации двучепочечных разрывов ДНК при соединении негомологичных концов (NHEJ) DSB и способствуя эффективной репарации этих разрывов [19]. Было показано, что SIRT6 способствует репарации двунитевых разрывов ДНК через дополнительные механизмы посредством стимуляции резекции ДНК при рекомбинационной репарации разрывов ДНК (HDR) и активации поли-АДФ рибозилтрансферазы PARP-1 для NHEJ и HDR [20].

Площадь экспрессии SIRT6 на 3-м пассаже в контрольной группе $0,59 \pm 0,09\%$, при введении препарата Мэлмон этот показатель увеличился в 2 раза (до $1,16 \pm 0,08\%$) (см. рис. 1). Аналогичная тенденция сохранялась и в культуре при старении, площадь экспрессии в группе с добавлением препарата Мэлмон увеличилась в 1,7 раза и составляла $0,85 \pm 0,09\%$ (см. рис. 2).

Таким образом, применение препарата Мэлмон при старении культуры клеток фибробластов позволяет добиться увеличения показателей экспрессии сиртуина-6 до таковых в молодой (контрольной) культуре, что отражает его геропротективное действие, обеспечивающее защиту ДНК от повреждений и стабильность генома, позволяя клетке дольше выполнять запрограммированные функции.

Сиртуин-1, еще один член семейства сиртуинов, экспрессируется в ядрах клеток (рис. 3), его считают одним из факторов, определяющих продолжительность жизни у млекопитающих. SIRT1 экспрессируется во всех органах, но преобладает в наиболее энергетически зависимых тканях [21]. Нокаутующие мутации в гене SIRT1 ведут к пренатальной и перинатальной гибели, нарушениям гаметогенеза, хроническим инфекциям, атрофии поджелудочной железы [22].

SIRT1, как уже отмечалось выше, участвует в различных клеточных процессах, в том числе в репрессии транскрипции в ответ на стресс, ремоделировании хроматина, регуляции дифференцировки клеток, активации метаболических путей.

В нашем исследовании достоверное увеличение экспрессии SIRT1 под воздействием препарата Мэлмон наблюдалось только на 14-м пассаже. В контрольной группе площадь экспрессии SIRT1 составляла $1,01 \pm 0,08\%$, тогда как в экспериментальной она увеличилась в 2 раза – до $2,15 \pm 0,4\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования экспрессии ключевых сигнальных молекул, обеспечивающих регуляцию метаболических процессов, внутри- и межклеточные взаимодействия в тканях, показали, что препарат Мэлмон

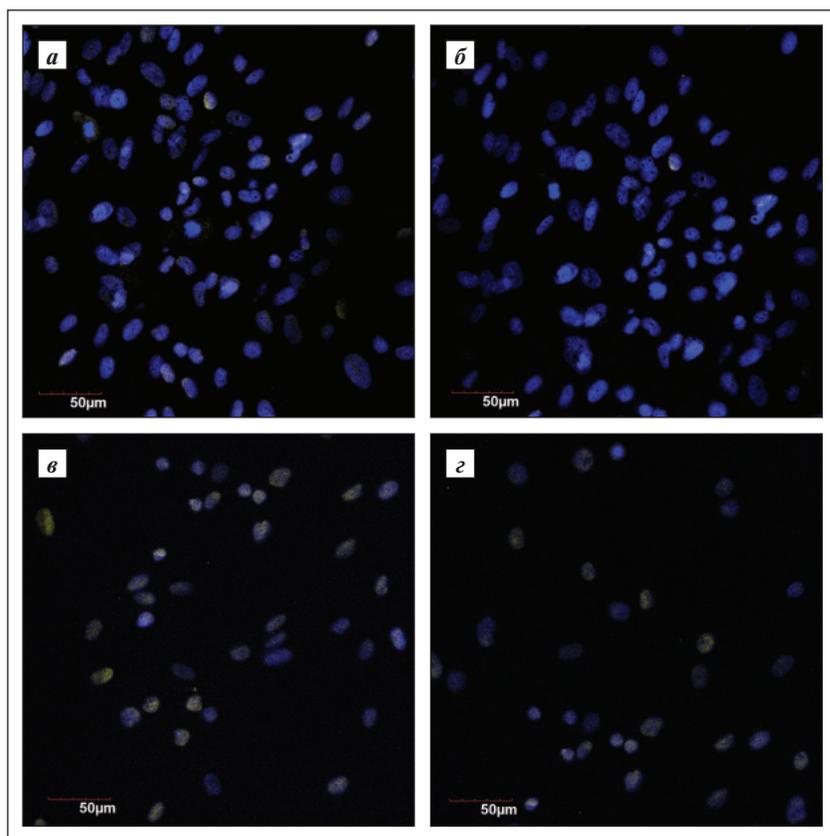


Рис. 3. Экспрессия SIRT-1 в культуре клеток фибробластов, иммунофлюоресцентная конфокальная микроскопия, $\times 400$, для окраски ядер использовали Hoechst 33258 (синяя флюоресценция). Визуализацию белка проводили с помощью вторичных антител, конъюгированных с Alexa Fluor 555 (желтая флюоресценция): а – контроль, 3-й пассаж; б – контроль, 14-й пассаж; в – при введении препарата Мэлмон, 3-й пассаж; г – при введении препарата Мэлмон, 14-й пассаж

Fig. 3. Expression of SIRT-1 in fibroblast cell culture, immunofluorescent confocal microscopy, $\times 400$, Hoechst 33258 (blue fluorescence) was used for nuclear staining. Protein imaging was performed using secondary antibodies conjugated to Alexa Fluor 555 (yellow fluorescence): а – control, 3rd passage; б – control, 14th passage; в – with the introduction of the preparation Melsmon, 3rd passage; г – with the introduction of the preparation Melsmon, 14th passage

обладает выраженными геропротективными свойствами по отношению к клеткам кожи человека, что дает основание для его дальнейшей разработки в качестве средства, стимулирующего регенераторные процессы в коже и препятствующего ее старению.

Изучение регуляторных свойств препарата Мэлсмон современными методами молекулярной морфологии показало его несомненную широкую перспективность в качестве потенциального мощного биорегулятора метаболических и физиологических процессов в различных органах и тканях человека как в норме, так и при патологии.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- увеличение показателя экспрессии Ki-67 как в молодых, так и в старых культурах свидетельствует об активной пролиферации фибробластов, что *in vivo* отражает активную регенерацию ткани;

- при введении препарата Мэлсмон в клеточной культуре наблюдается усиление синтетической активности фибробластов человека, что подтверждается увеличением площади экспрессии кальретикулина и синтаксина-6 в группах с введением гидролизата плаценты;
- препарат Мэлсмон активирует экспрессию белков семейства сиртуинов при старении, что обуславливает стабильность генома, защиту клеток от преждевременного старения и обеспечивает выполнение клетками биологических функций.

* * *

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Banerjee K.K., Bishayee A., Chatterjee M. Anti-inflammatory effect of human placental extract: a biochemical mechanistic approach. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 1992; 14 (6): 361–6.
- Watanabe S., Togashi S.I., Takahashi N. et al. L-tryptophan as an antioxidant in human placenta extract. *J. of Nutritional Science and Vitaminology*. 2002; 48 (1): 36–9.
- Tamura T. A study on the anti-fatigue of the placental extract (Melsmon) and its hormone-like application. *Pharmacology and Treatment*. 1978; 6 (10): 31–6.
- Nordlund J.J., Halder R. An analysis of published and other available data. *Dermatologica*. 1990; 181 (1): 1–4.
- Kim J.H., Choi S.Y., Kim S.O. et al. Effect of local placental extract injection on pigmented disorders. *Abstracts of the Korean J. of Dermatology*. 2005; 43 (2): 175.
- Kim H.J., Lee J.W., Kim Y.I., Lee M.H. The effect of placental extract on the expression of tyrosinase, TRP-1 and TRP-2 in SK30 melanoma cells. *Korean J. of Dermatology*. 2003; 41 (12): 1612–8.
- <http://melsmon.ru/melsmon/istoriya-sozdaniya/>
- Коваленко И.И., Аталян А.В. Опыт применения гидролизата плаценты у женщин с климактерическим синдромом в перименопаузе. *Гинекология*. 2016; 18 (5): 20–5. (Kovalenko I.I., Atalyan A.V. Opyt primeneniya gidrolizata placenty u zhen-shchin s klimaktericheskim sindromom v perimenopauze. *Ginekologiya*. 2016; 18 (5): 20–5 (in Russian))
- Измайлова Т.Д. Персонализированные протоколы метаболической коррекции как основа anti-age программ. *Инъекционные методы в косметологии*. 2016; 1: 24–37. (Izmaylova T.D. Personalizirovannyye protokoly metabolicheskoy koreksii kak osnova anti-age programm. *In'ektsionnyye metody v kosmetologii*. 2016; 1: 24–37 (in Russian))
- Измайлова Т.Д. Персонализированная PRP-терапия. Алгоритм подготовки пациента. *Инъекционные методы в косметологии*. 2016; 2: 19–23. (Izmaylova T.D. Personalizirovannaya PRP-terapiya. Algoritm podgotovki patsienta. *In'ektsionnyye metody v kosmetologii*. 2016; 2: 19–23 (in Russian))
- Родионов А.Н., Смирнова И.О., Корнишева В.Г. *Дерматология для косметологов*. Наука и Техника. 2014; 767. (Rodionov A.N., I.O. Smirnova, V.G. Kornisheva. *Dermatologiya dlya kosmetologov*. Nauka i Tekhnika 2014; 767 (in Russian))
- Ноздрин В.И., Горелова М.В., Белоусова Т.А. Возрастные изменения эпидермиса кожи волосистой части головы у мужчин. *Морфология*. 2011; 139 (1): 74–81. (Nozdryn V.I., Gorelova M.V., Belousova T.A. Vozrastnye izmeneniya ehpidermisa kozhi volosistoj chasti golovy u muzhchin. *Morfologiya*. 2011; 139 (1): 74–81 (in Russian))
- Ольховский И.А., Горбенко А.С., Столяр М.А. и соавт. Определение мутации в гене кальретикулина у пациентов с подозрением на хронические миело-пролиферативные неоплазии. *Гематол. и трансфузиол.* 2014; 59 (3): 12–5. (Ol'hovskij I.A., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., i soavt. Opredelenie mutatsii v gene kal' retikulina u pacientov s podozreniem na khronicheskie mieloproliferativnyye neo-
- plazii. *Gematol. i transfuziol.* 2014; 59 (3): 12–5 (in Russian))
- Yang S., Liu T., Li S., Zhang X. et al. Comparative proteomic analysis of brains of naturally aging mice. *Neuroscience*. 2008; 154 (3): 1107–20.
- Jung J.J., Inamdar S.M., Tiwari A., Choudhury A. Regulation of intracellular membrane trafficking and cell dynamics by syntaxin-6. *Biosci. Rep.* 2012; 32: 383–91.
- Daugas E. et al. Mitochondrio-nuclear translocation of AIF in apoptosis and necrosis. *J. Exp. Med.* 2000; 192 (4): 571–80.
- Sharma S. et al. Yeast Nop2 and Rcm1 methylate C2870 and C2278 of the 25S rRNA, respectively. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41 (19): 9062–76.
- Baur J.A. Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic. *Mech Ageing Dev.* 2010; 131: 261–9.
- McCord R.A., Michishita E., Hong T., Berber E., Boxer L.D., Kusumoto R., Guan S., Shi X., Gozani O., Burlingame A.L., Bohr V.A., Chua K.F. SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair. *Aging (Albany NY)*. 2009; 1 (1): 109–21.
- Mao Z., Hine C., Tian X., Van Meter M., Au M., Vaidya A., Seluanov A., Gorbunova V. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science*. 2011; 332 (6036): 1443–6.
- Michishita E. et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol. Biol. Cell*. 2005; 16 (10): 4623–35.
- McBurney M.W., Yang X., Jardine K. et al. The mammalian SIRT2alpha protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Mol. Cell Biol.* 2003; 23 (1): 38–54.

Поступила 26 сентября 2018 г.

Для цитирования: Кветной И.М., Дробинцева А.О., Клейменова Т.С., Полякова В.О., Туркадзе К.А. Молекулярные механизмы замедления старения кожи под действием гидролизата плаценты человека. *Молекулярная медицина*. 2019; 17 (2): 50–55. <https://doi.org/10.29296/24999490-2019-02-07>

For citation: Kvetnoy I.M., Drobintseva A.O., Kleimenova T.S., Polyakova V.O., Turkadze K.A. Molecular mechanisms of retardation of skin aging under influence of human placenta hydrolysate. *Molekulyarnaya meditsina*. 2019; 17 (2): 50–55 (in Russian). <https://doi.org/10.29296/24999490-2019-02-07>