

Растительные экзосомы: характеристика и их потенциал для использования в дерматологической и косметологической практике

Т. В. Доронина¹ ✉

М. В. Кошкина²

Д. И. Знатдинов³

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия, matveevatatiana.94@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0024-8845>

² Клиника косметологии и стоматологии «Мелис», Москва, Россия, sashaksasha@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2103-5950>

³ Научно-исследовательский центр гиалуроновой кислоты, Москва, Россия, d.znatdinov@nicgk.com, <https://orcid.org/0009-0001-3227-4415>

Резюме

Введение. В статье рассматривается новое направление в дерматологической и косметологической практике — использование растительных экзосом. Экзосомы представляют собой микроскопические внеклеточные везикулы, которые могут переносить биоактивные молекулы между клетками. В статье подробно описаны характеристики растительных экзосом, а также потенциал их применения в клинической практике врача-дерматовенеролога, врача-косметолога и косметика-эстетиста.

Цель исследования. Изучить терапевтическую эффективность препарата на основе экзосом *Melissa officinalis* в коррекции возрастных изменений кожи (видимые складки и текстура кожи).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 30 пациентов со II типом фотостарения по Глоау (средний возраст составлял примерно 41,2 года), III или IV фототипом кожи по Фицпатрику. Пациентов разделили на две группы: основная (n = 15) получала местную терапию препаратом на основе экзосом *M. officinalis* с применением мезороллера; участники контрольной (n = 15) проходили только терапию мезороллером без добавления экзосом. Курс составил 3 процедуры с интервалом 14-20 дней. Для оценки клинической эффективности проводился трехмерный анализ поверхности кожи и статистический анализ.

Результаты. Совокупная оценка регресса клинических проявлений видимых складок кожи (морщин) и текстуры кожи (пор) показала преимущества процедур с использованием экзосом *M. officinalis*. При микронидлинге без использования экзосом редукция индекса углубления составила 79,64%, а при добавлении экзосом *M. officinalis* — 53,35%. При оценке текстуры кожи (пор) редукция индекса составила 73,25% без добавления экзосом, а с добавлением — снижение равнялось 54,58%.

Заключение. Выявлена корреляция между применением экзосомальной терапии на основе *M. officinalis* и внешними возрастными изменениями, сопровождающими процесс старения.

Ключевые слова: экзосомы, *Melissa officinalis*, инволюционные изменения кожи, микронидлинг

Для цитирования: Доронина Т. В., Кошкина М. В., Знатдинов Д. И. Растительные экзосомы: характеристика и их потенциал для использования в дерматологической и косметологической практике. Лечащий Врач. 2024; 10 (27): 55-61. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.10.008>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Plant-derived exosome-like nanoparticles: characteristics and their potential for use in dermatological and cosmetological practice

Tatiana V. Doronina¹ ✉

Mariya V. Koshkina²

Damir I. Znatdinov³

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, matveevatatiana.94@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0024-8845>

² Melis Cosmetology and Dentistry Clinic, Moscow, Russia, sashaksasha@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2103-5950>

³ Hyaluronic Acid Research Center, Moscow, Russia, d.znatdinov@nicgk.com, <https://orcid.org/0009-0001-3227-4415>

Abstract

Introduction. The article discusses a new trend in dermatological and cosmetological practice — the use of plant-derived exosomes. Exosomes are microscopic extracellular vesicles that can transfer bioactive molecules between cells. The article describes in detail the characteristics of plant exosomes, as well as their potential applications in clinical practice of a dermatovenerologist, cosmetologist.

Objective. The aim of the study was to investigate the therapeutic efficacy of *Melissa officinalis* exosome-based composition in correcting age-related skin changes (visible wrinkles and skin texture).

Materials and methods. 30 patients with type II photoaging according to Glogau (the average age was about 41.2 years) and skin phototype III or IV according to Fitzpatrick were under observation. The patients were divided into two groups: the main group (n = 15) received local therapy preparation based on *M. officinalis* exosomes using a mesoroller; the control group (n = 15), where the patients underwent only c therapy without adding exosomes. The course consisted of 3 procedures with an interval of 14-20 days. To assess clinical effectiveness, a three-dimensional analysis of the skin surface was performed and statistical analysis.

Results. The cumulative assessment of the regression of clinical manifestations of visible skin folds (wrinkles) and skin texture (pores) showed the advantages of procedures using *M. officinalis* exosomes. With microneedling without the use of exosomes, the reduction in the depth index was 79.64%, and with the addition of *M. officinalis* exosomes – 53.35%. When assessing skin texture (pores), the reduction in the index was 73.25% without adding exosomes, and with addition – the decrease was 54.58%.

Conclusion. A correlation has been revealed between the use of exosomal therapy based on *M. officinalis* and external age-related changes accompanying the aging process.

Keywords: exosomes, *Melissa officinalis*, involutional skin changes, microneedling

For citation: Doronina T. V., Koshkina M. V., Znatdinov D. I. Plant-derived exosome-like nanoparticles: characteristics and their potential for use in dermatological and cosmetological practice. Lechaschi Vrach. 2024; 10 (27): 55-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.10.008>

Conflict of interests. Not declared.

В последние годы внимание исследователей и практиков в области дерматологии и косметологии все больше привлекает использование экзосом – микроскопических внеклеточных везикул, которые играют важную роль в межклеточной коммуникации. Экзосомы могут быть использованы для доставки различных биологически активных веществ, таких как белки, липиды, нуклеиновые кислоты и другие молекулы, что делает их перспективным инструментом для разработки новых методов терапии, лечения и ухода за кожей.

Экзосомы представляют собой везикулы, выделяемые клетками в межклеточный матрикс. Функции экзосом разнообразны: например, они участвуют в процессах межклеточного взаимодействия и обмена информацией между клетками. В последние десятилетия интерес к экзосомам значительно возрос благодаря их способности переносить различные молекулы и оказывать как локальное, так и системное влияние на физиологические процессы в организме.

Эффект от применения экзосомальной терапии зависит во многом от природы их донорской клетки. Доноров экзосом можно разделить на три основные группы по происхождению: синтетические, животные, растительные. Экзосомы растительного происхождения представляют интерес для исследований в сфере биотехнологии благодаря своей потенциальной безопасности. Одним из перспективных источников экзосом является *Melissa officinalis* (мелисса лекарственная) – растение, широко используемое в традиционной медицине и обладающее рядом полезных свойств. Экзосомы, полученные из мелиссы лекарственной, могут обладать уникальными характеристиками, которые делают их потенциально полезными для применения в дерматологической и косметологической практике.

ЭКЗОСОМЫ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Экзосомы представляют собой мембранные везикулы размером 30-100 нм, секретируемые во внеклеточное пространство различными типами клеток. Клетки в составе многоклеточного организма либо колонии одноклеточных организмов должны взаимодействовать между собой, и одной из форм такой межклеточной коммуникации, наряду с контактами между клетками и выделением сигнальных веществ (нейромедиаторов, гормонов, сигнальных молекул), являются

экзосомы. Клетки животных, растений, грибов, протистов и бактерий выделяют экзосомы, отправляя свои сигналы другим клеткам, с которыми они взаимодействуют [1]. Экзосомы участвуют во многих физиологических (презентация антигена, иммунный ответ, воспаление, индукция ангиогенеза, межклеточная коммуникация) и патологических процессах (аутоиммунные заболевания, участие в патогенезе преэклампсии и атеросклероза, в опухолевом росте; формирование метастатических ниш, метастазирование опухолей и формирование химиорезистентности) [2], что делает их перспективным агентом для использования в дерматологии и косметологии.

РАЗНООБРАЗИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ

К группе внеклеточных везикул исторически относили три вида внеклеточных пузырьков. Самые крупные – это апоптотические тельца (до 5000 нм). Апоптотические тельца являются ограниченными мембраной фрагментами клетки, образовавшимися в ходе апоптоза (варианта клеточной гибели) в процессе расщепления клетки. Апоптотические тельца могут содержать в своем составе остатки клеточных органелл и ядра. Отличить апоптотические тельца от других везикул позволяет наличие в составе геномной ДНК, органелл, фосфатидилсерина на внешнем слое липидного бислоя и молекул типа «съешь меня», которые позволяют макрофагам обнаружить апоптотические тельца и фагоцитировать их [3]. Микровезикулы (экзосомы) образуются в ходе выпячивания плазматической мембраны во внеклеточное пространство. Они имеют размер 50-2000 нм, и на их поверхности обнаруживаются интегрины, селектины, CD40 и фосфатидилсерин на внешнем слое мембраны [4].

Последней группой наиболее мелких везикул являются экзосомы. Они образуются в ходе сложных взаимопревращений органелл эндосомного компартмента. Сначала путем выпячивания плазматической мембраны формируются ранние эндосомы (чаще всего это происходит при участии эндосомального комплекса ESCRT, но есть и независимые от него пути). Повторные выпячивания мембраны приводят к формированию интралюминальных везикул (ILVs) в составе мультивезикулярных телец. Часть мультивезикулярных телец становится лизосомами, и их содержимое деградирует, часть сливается с плазматической мембраной,

а интралюминальные везикулы, высвобождаясь во внеклеточное пространство, становятся экзосомами [5].

Вещества, присутствующие на мембране или в составе разных групп внеклеточных везикул, в значительной мере перекрываются, частично перекрываются и размеры везикул, поэтому в настоящее время постоянно ведется поиск методических подходов, которые позволили бы четко отличать данные группы друг от друга [6].

БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭКЗОСОМ

Экзосомы покрыты одной мембраной, в состав которой входят стандартные для мембран липиды — фосфолипиды, холестерол, сфинголипиды. Липиды не только играют структурную роль в мембранах экзосом, но и участвуют в формировании экзосом и их высвобождении во внеклеточную среду [7]. Процентное содержание тех или иных липидов может являться одним из маркеров, отличающих экзосомы от других межклеточных везикул. К структурным белкам экзосом относятся белки, ассоциированные с мембраной, — интегральные (например, тетраспонины — одни из важнейших маркеров экзосом — CD81, CD82, CD37, CD63), присоединенные к липидам (CD39, CD73, CD55, D59), периферические — белки, участвующие в сигнальных каскадах (Wnt, TNF и др.), и поддерживающие белки ezrin-radixin-moesin (ERM) [8].

Наибольшей вариабельностью обладает внутреннее содержимое экзосом, в составе которого чаще всего обнаруживаются РНК и белки. Экзосомы содержат мРНК и микроРНК, имеются данные о том, что в экзосомах могут содержаться длинные некодирующие РНК, рРНК, тРНК, малые специфичные для тельца Кахаля РНК (scaRNA), малые ядрышковые РНК (snoRNA), малые ядерные РНК (snRNA) и piРНК [9]. Содержание тех или иных видов РНК и внутренних белков экзосом варьирует в зависимости от источников получения экзосом. Транспортируемые экзосомами микроРНК могут влиять на экспрессию генов в клетках-мишенях и играют важную роль в формировании ниши стволовых и опухолевых клеток и межклеточной коммуникации. Имеются данные о том, что в экзосомах могут содержаться и фрагменты митохондриальной одноцепочечной и двухцепочечной ДНК [10]: по сравнению с транспортом РНК этот феномен изучен слабее, предполагается, что перенос ДНК в экзосомах предохраняет ее от расщепления ДНКазой, содержащимися во внеклеточной среде.

Таким образом, биохимический состав экзосом представляется молекулярным профилем секретирующих их клеток.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКЗОСОМ

Вариабельность содержимого экзосом в зависимости от источников их получения делает возможным их применение в качестве биомаркера для оценки нормального и патологического состояния клеток, в особенности их биогенеза и работы — удобным инструментом различных терапевтических воздействий (регенеративная медицина, противоопухолевая терапия, доставка лекарств и т. д.) [11]. Основные цели использования экзосом в косметологии — это ускорение заживления ран за счет снижения интерлейкинов-1 β и 8, а также фактора некроза опухоли-альфа и повышения продукции коллагена, борьба с рубцами и шрамами, увеличение роста волос за счет стимулирования клеток дермальной папиллы, борьба с гиперпигментацией за счет снижения количества меланина и со старением кожи — за счет увеличения продукции коллагена

и пролиферации фибробластов, снижения оксидативного стресса и замедления старения клеток [12]. Экзосомы также применяются при лечении таких патологических состояний кожи, как системная красная волчанка, псориаз, атопический дерматит, системный склероз [13].

ЭКЗОСОМЫ: ВЫБОР ИСТОЧНИКА И БЕЗОПАСНОСТЬ

Экзосомы и экзосомоподобные частицы вырабатываются различными донорами от бактерий, грибов и растений до животных и человека [1]. Экзосомы животных клеток получают из различных жидкостей организма или из культуральной среды после культивирования определенного типа клеток. Наиболее частыми источниками экзосом животных клеток для применения в косметологии служат экзосомы мезенхимальных стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани, прогениторных клеток эндотелия, экзосомы, полученные из кератиноцитов, амниотических стволовых клеток, мезенхимальных стволовых клеток пуповины, клеток дермальной папиллы, экзосомы, выделенные из крови, молока [12].

Основным достоинством использования экзосом, полученных из донорского материала, представляется получение экзосом с наиболее близкими к требуемым характеристиками. Однако возникают сложности, связанные с тем, что один и тот же тип клеток может секретировать экзосомы с разным белковым составом, который зависит от различных факторов. Поскольку экзосомы являются не единственным вариантом внеклеточных везикул, а методы их выделения все еще недостаточно совершенны, 10-40% всех структур препаратов животных экзосом содержат контаминирующие структуры, не являющиеся экзосомами.

Кроме того, при использовании материала при терапии аллогенными экзосомами от другого пациента может возникнуть ряд проблем. На мембране экзосом присутствуют белки главного комплекса гистосовместимости, что может спровоцировать иммунный ответ у реципиента. Выходом из данной ситуации может являться тщательный подбор донорского материала или использование в качестве источника экзосом индуцированных стволовых клеток самого пациента [14].

Другой проблемой является также то, что экзосомы могут передавать не только межклеточные сигналы, но и распространять микроРНК некоторых вирусов, например, вируса Эпштейна — Барр от зараженных клеток к здоровым, участвуя таким образом в развитии герпес-ассоциированных заболеваний и медленных нейроинфекций [8]. Экзосомальный путь передачи вирусных РНК присутствует у многих РНК-содержащих вирусов — вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатита С, А и Е, Т-лимфотропного вируса человека, вируса лихорадки Денге и других [15], что также вызывает необходимость тщательного подбора донора.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЭКЗОСОМЫ

Растительные экзосомы не содержат генетического материала млекопитающих, что делает их более безопасными для использования в медицинских целях, при этом они демонстрируют биосовместимость с клетками млекопитающих, что является большим преимуществом экзосом растительного происхождения. При исследовании везикул из экстракта имбиря было обнаружено 125 различных микроРНК, 24 из которых могли бы потенциально регулировать экспрессию генов человека [16]. При протеом-

ном исследовании экзосом, полученных из лимона, было идентифицировано 580 белков [17], из которых 56,7% соответствовали белкам, обнаруженным в экзосомах млекопитающих. Растительные экзосомы в большом количестве содержат трансмембранные белки тетраспанины (ТЕТ), которые являются аналогами животных белков-маркеров экзосом — CD9, CD63, CD81 [18].

В дополнение к мРНК и белкам, экзосомоподобные везикулы растений могут переносить вторичные метаболиты — природные активные молекулы, обладающие антиоксидантным, противоопухолевым или иммуномодулирующим действием. Наличие в составе растительных экзосом этих вторичных метаболитов, которые могут оказывать влияние на клетки-мишени, придает им дополнительную ценность в качестве терапевтического инструмента [19].

Кроме того, выход продукта при использовании растительного сырья на порядок выше, что делает получение экзосомоподобных частиц из растительного материала более выгодным экономически [16]. Несмотря на то, что маркеры экзосомоподобных частиц растений изучены гораздо слабее, их использование, в том числе в косметологии, представляется перспективным. Например, экзосомы, полученные из винограда [20], грейпфрута [21], имбиря [16] и женьшеня [22], оказывают доказанное противовоспалительное и антиоксидантное действие.

Одним из релевантных источников получения экзосом может быть Melissa лекарственная — *Melissa officinalis*.

ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТОВ MELISSA OFFICINALIS

Основными активными компонентами Melissa лекарственной — *Melissa officinalis* являются летучие соединения (герань, нераль, цитронелл и гераниол), тритерпены (урсовая и олеановая кислоты), фенольные кислоты (розмариновая, кофейная и хлорогеновая) и флавоноиды (кверцетин, рамноцитрин и лютеолин). Данные вещества оказывают иммуностимулирующее, ангиопротекторное (сосудоукрепляющее) и антиоксидантное действие, устраняют дефекты трофики тканей [23].

Применение 0,05%-го и 0,1%-го фитокомплекса на основе *M. officinalis* на эксплантатах кожи человека не вызывает никаких изменений в жизнеспособности клеток по сравнению с контролем на 6-й день, демонстрируя, что продукт хорошо переносится кожей человека *ex vivo*. Оценка антиоксидантной активности *in vitro* на клеточной линии кератиноцитов кожи человека (HaCat) показала способность комплекса из *M. officinalis* снижать уровень активных форм кислорода в клетках после 24-часового воздействия пероксида водорода (H_2O_2) [24]. Для оценки антиоксидантной активности при генотоксическом стрессе *ex vivo* изучали активность белка Nrf2, который регулирует транскрипцию антиоксидантных и детоксифицирующих ферментов в ответ на стресс, а при облучении инфракрасной лампой вызывает активацию транскрипционного фактора Nrf2. Применение 0,05%-го комплекса *M. officinalis* вызывает небольшое снижение активированной формы Nrf2 при облучении, а применение 0,1%-го фитокомплекса полностью ингибирует активность Nrf2, вызванную облучением [25].

Экстракт Melissa также исследовали на предмет потенциальных антиоксидантных свойств *in vitro* при восстановлении железа (III), хелатировании железа (II), нейтрализации супероксид-аниона и оксида азота, и во всех случаях была показана антиоксидантная активность [26].

Ультрафиолетовое излучение может ускорять процесс фрагментации эластических волокон кожи, приводя к еще большему снижению ее эластичности. Циркулирующие фрагменты эластина при его деградации могут активировать процессы деградации сохранных эластических волокон [27, 28]. Облучение инфракрасной (ИК) лампой также вызывает снижение уровня маркера эластина в слое дермы. Комплекс *M. officinalis* как при концентрации 0,05%, так и при 0,1% полностью ингибирует индуцированную деградацию эластина [24]. ИК-излучение приводит также к деградации коллагена, обусловленной повышением уровня матриксной металлопротеиназы (ММР-1) в слое дермы. По сравнению с контролем комплекс 0,05%-й *M. officinalis* практически не вызывает изменения уровня ММР-1, а при 0,1% показано практически полное ингибирование увеличения экспрессии ММР-1 [24].

Было показано, что экстракт *M. officinalis* может оказывать ангиопротекторное и не прямое липолитическое действие. Ангиогенез модулирует адипогенез и ожирение. *M. officinalis* индуцирует уменьшение капилляров, что приводит к позитивной регуляции роста жировой ткани при отсутствии признаков сосудистой токсичности. Экстракт *M. officinalis* у мышей с ожирением снижает массу жировой ткани и размер адипоцитов [29, 30].

В работах по оценке противоопухолевой активности *M. officinalis* селективный цитотоксический эффект был отмечен при воздействии на эпителиальные клетки меланомы А-375, в то время как в нормальных кератиноцитах человека (HaCat) токсичность не была верифицирована [30].

Таким образом, можно предположить, что локальная терапия на основе растительных экзосом *M. officinalis* потенциально может оказывать выраженный anti-age (антивозрастной) эффект, способствуя регенерации клеток кожи и стимулируя синтез основных белков.

Целью данного исследования было изучить терапевтическую эффективность препарата на основе экзосом *M. officinalis* в коррекции возрастных изменений кожи (видимые складки и текстура кожи).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 30 женщин со II типом фотостарения по Глоау (средний возраст составил $\approx 41,2$ года), III или IV фототипом кожи по Фицпатрику. Включение в исследование проводили после подписания информированного добровольного согласия. Критерии исключения: воспалительный процесс в зоне предполагаемого воздействия, аутоиммунные заболевания, беременность и период кормления грудью, прием антикоагулянтов, склонность к образованию келоидных рубцов, герпетическая инфекция.

Пациенток разделили на две группы:

1) основная ($n = 15$) получала местную терапию Simildiet® eXos Antiaging на основе экзосом *M. officinalis* (активатор и экзосомы) с применением мезороллера;

2) контрольная ($n = 15$), участницы которой проходили только терапию мезороллером (с применением только активатора без экзосом).

Пациентки обеих групп были одного возраста и имели схожие клинические проявления возрастных изменений кожи. Курс терапии состоял из трех процедур с интервалом от 14 до 20 дней.

Simildiet® eXos Antiaging — регенеративная биомиметическая система на основе экзосом. В упаковке препарата

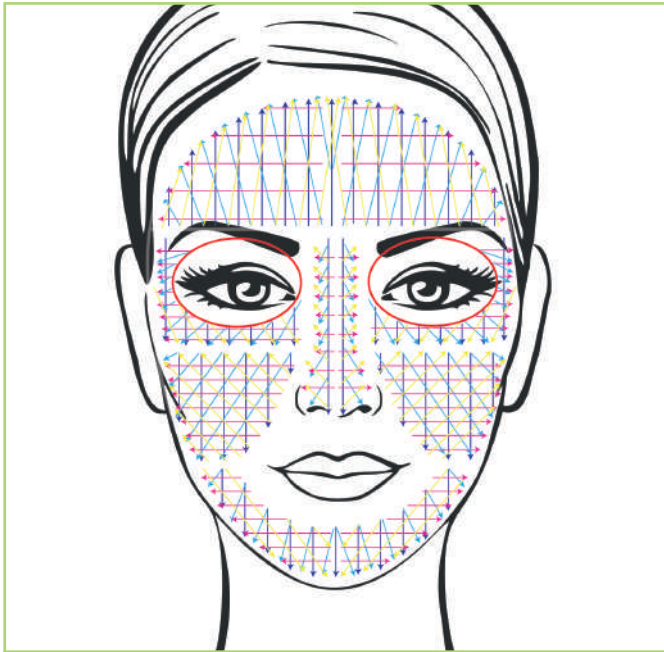


Рис. 1. **Схема обработки кожи аппаратом фракционной мезотерапии [создано авторами] / Scheme of skin treatment with a fractional mesotherapy device [created by the authors]**

2 флакона — активатор (растворитель) объемом 5 мл и лиофилизат (экзосомы *M. officinalis*) — 15 мг. Каждый флакон лиофилизата содержит 15 млрд экзосом растительного происхождения.

Для проведения микронидлинга применялся специальный аппарат фракционной мезотерапии Dermalpen 4 (РУ РЗН 2024/22524). Аппарат совершает до 2200 микроинъекций в секунду — более 3 млн за сеанс, на четко заданную глубину от 0,2 до 3,0 мм. Препарат экзосом Simildiet® eXos Antiaging был приготовлен непосредственно перед процедурой и использовался после микронидлинга. Общий объем препарата на процедуру — 3-5 мл. Процедура осуществлялась исходя из локальной степени выраженности возрастных изменений согласно инструкции производителя. Общая рекомендованная схема представлена на рис. 1.

Для оценки изменений кожных покровов (до и после курса процедур) использовалась фотосистема Antera 3D®, позволяющая определить выраженность возрастных изменений (текстуру кожи и глубину морщин). Все измерения были произведены в одном кабинете при отсутствии дневного освещения в контролируемых условиях окружающей среды. Для статистического анализа данных был произведен расчет парного t-критерия Стьюдента, который использовался для сравнения эффективности до и после терапии, $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе снимков 3D-визуализации на аппарате Antera 3D® и полученных графиков изменений кожи определилась следующая динамика. У всех пациенток наблюдалось улучшение состояния кожи после трех процедур. У 15 пациенток в группе, получавшей терапию с использованием экзосом *M. officinalis*, после курса процедур отмечалась более выраженная клиническая картина по улучшению рельефа и текстуры кожи (рис. 2).

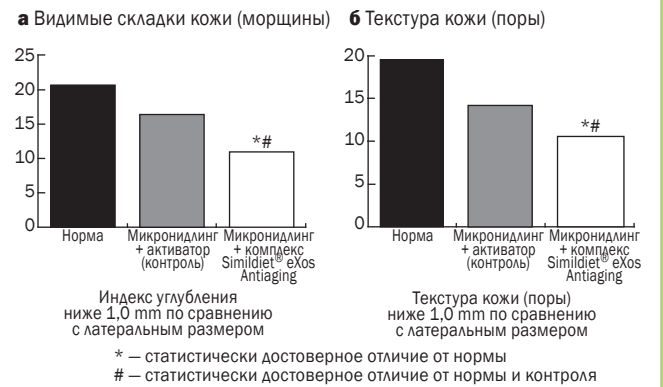


Рис. 2. **Данные с аппарата 3D-визуализации Antera 3D®. а) Видимые складки кожи (морщины) — норма, микронидлинг в сочетании с активатором (контроль), микронидлинг в сочетании с комплексом Simildiet® eXos Antiaging; б) Текстура кожи (поры) — норма, микронидлинг в сочетании с активатором (контроль), микронидлинг в сочетании с комплексом Simildiet® eXos Antiaging [предоставлено авторами] / Data from the Antera 3D®. a) Visible skin folds (wrinkles) — normal, microneedling in combination with an activator (control), microneedling in combination with Simildiet® eXos Antiaging complex; b) Skin texture (pores) — normal, microneedling in combination with an activator (control), microneedling in combination with Simildiet® eXos Antiaging complex [provided by the authors]**

Совокупная оценка регресса клинических проявлений видимых складок кожи показала преимущества процедур с использованием экзосом *M. officinalis*. При микронидлинге без использования экзосом редукция индекса углубления составила 79,64%, а при добавлении экзосом *M. officinalis* — 53,35%. При оценке текстуры кожи (пор) редукция индекса составила 73,25% без добавления экзосом, а с добавлением — снижение составило 54,58%.

Переносимость процедур с использованием экзосом *M. officinalis* была удовлетворительной. Все пациентки успеш-

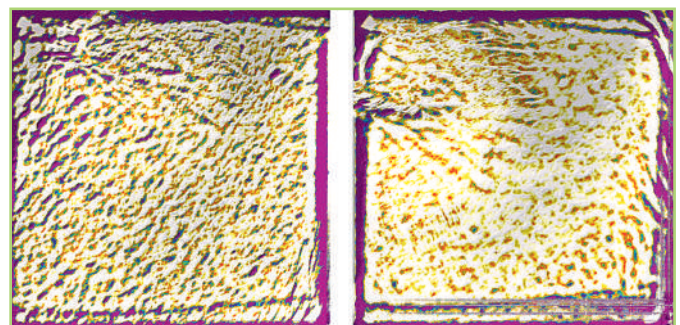


Рис. 3. **Оценка видимых складок кожи (морщин) на аппарате Antera 3D® в периорбитальной зоне. Пациентка, 42 года: до терапии и после курса процедур Simildiet® eXos Antiaging [предоставлено авторами] / Assessment of visible skin folds (wrinkles) on the Antera 3D® apparatus in the periorbital zone. The patient, a 42-years old woman: before therapy and after a course of Simildiet® eXos Antiaging procedures [provided by the authors]**

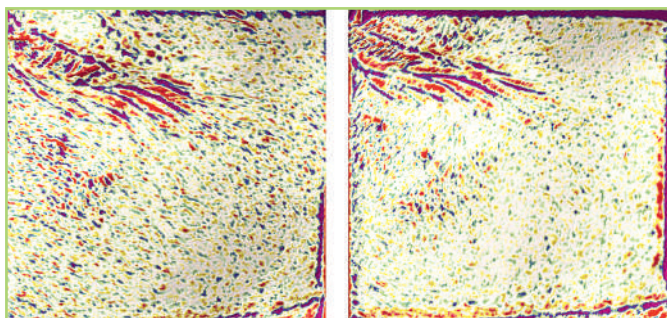


Рис. 4. Оценка текстуры кожи (пор) на аппарате Antera 3D® в периорбитальной зоне. Пациентка, 41 год: до терапии и после курса процедур Simildiet® eXos Antiaging [предоставлено авторами] / Assessment of skin texture (pores) on the Antera 3D® apparatus in the periorbital zone. The patient, a 41-years old woman: before therapy and after a course of Simildiet® eXos Antiaging procedures [provided by the authors]

но прошли курс терапии, не было ни одного случая, когда процедуру пришлось бы прервать из-за нежелательных явлений или непереносимости.

В частности, хотелось бы отметить, что препарат особенно хорошо себя проявил в периорбитальной зоне, где кожа особенно тонкая и чувствительная (рис. 3 и 4). Эта зона в большей степени подвержена различным возрастным изменениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экзосомальная терапия — новая ступень в сфере дерматологии и косметологии. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что экзосомы *M. officinalis* могут быть эффективным средством для коррекции возрастных изменений кожи лица, что подтверждает возможную целесообразность включения их в клиническую практику врача-дерматовенеролога и врача-косметолога, а также косметика-эстетиста. Однако для подтверждения статистической значимости полученных результатов необходимо провести дополнительные исследования с большим объемом данных. Таким образом, растительная экзосомальная терапия представляет собой перспективное направление в дерматологии и косметологии, требующее дальнейшего изучения. ЛВ

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Fernández-Rhodes M., et al. New Origins of Yeast, Plant and Bacterial-Derived Extracellular Vesicles to Expand and Advance Compound Delivery. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 13 (25).
2. Yáñez-Mó M., et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. Journal of Extracellular Vesicles. 2015; 2015 (4): 60.
3. Gregory C. D., Rimmer M. P. Extracellular vesicles arising from apoptosis: forms, functions, and applications. Journal of Pathology. 2023; 5 (260): 592-608.

4. Hulsmans M., Holvoet P. MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. Cardiovascular Research. 2013; 1 (100): 7-18.
5. Colombo M., Raposo G., Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. Annual review of cell and developmental biology. 2014; 30: 255-289.
6. Gurunathan S., et al. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. Cells. 2019; 4 (8).
7. Donoso-Quezada J., Ayala-Mar S., González-Valdez J. The role of lipids in exosome biology and intercellular communication: Function, analytics and applications. Traffic. 2021; 7 (22): 204-220.
8. Pegtel D. M., Gould S. J. Exosomes. Annual Review of Biochemistry. 2019; 88: 487-514.
9. Narang P., Shah M., Beljanski V. Exosomal RNAs in diagnosis and therapies. Non-coding RNA Research. KeAi Communications Co., Ltd. 2022; 1 (7): 7-15.
10. Sharma A., Johnson A. Exosome DNA: Critical regulator of tumor immunity and a diagnostic biomarker. Journal of Cellular Physiology. 2020; 3 (235): 1921-1932.
11. Yáñez-Mó M., et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. J Extracell Vesicles. 2015; 2015 (4): 1-60.
12. Zhang B., et al. Exosomes based advancements for application in medical aesthetics. Front Bioeng Biotechnol. 2022; December (10): 1-24.
13. Xiong M., et al. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics. Pharmacological Research. 2021; 166.
14. Vishnubhatla I., et al. The development of stem cell-derived exosomes as a cell-free regenerative medicine. Journal of Circulating Biomarkers. 2014; 3: 1-14.
15. Zhang L., et al. Recent progress on exosomes in rna virus infection. Viruses. 2021; 13: 2.
16. Zhang M., et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. Biomaterials. Elsevier Ltd. 2016; 101: 321-340.
17. Raimondo S., et al. Citrus limon-derived nanovesicles inhibit cancer cell proliferation and suppress CML xenograft growth by inducing TRAIL-mediated cell death. Oncotarget. 2015; 23 (6): 19514-19527.
18. Boavida L. C., et al. Arabidopsis tetraspanins are confined to discrete expression domains and cell types in reproductive tissues and form homo and heterodimers when expressed in yeast. Plant Physiology. 2013; 2 (163): 696-712.
19. Kocholata M., et al. Plant Extracellular Vesicles and Their Potential in Human Health Research, the Practical Approach. Physiological Research. 2022; 3 (71): 327-339.
20. Ju S., et al. Grape exosome-like nanoparticles induce intestinal stem cells and protect mice from DSS-induced colitis. Molecular Therapy. The American Society of Gene & Cell Therapy. 2013; 7 (21): 1345-1357.
21. Wang B., et al. Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit. Molecular Therapy. The American Society of Gene & Cell Therapy. 2014; 3 (22): 522-534.
22. Kim J., et al. Amelioration of colitis progression by ginseng-derived exosome-like nanoparticles through suppression of inflammatory cytokines. Journal of Ginseng Research. 2023; 5 (47): 627-637.
23. Miraj S., Rafieian-Kopaei, Kiani S. Melissa officinalis L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2017; 3 (22): 385-394.
24. Pressi G., et al. In Vitro Cultured Melissa officinalis Cells as Effective Ingredient to Protect Skin against Oxidative Stress, Blue Light, and Infrared Irradiations Damages. Cosmetics. 2021; 8: 23.

25. Cuadrado A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3/β-TrCP. *Free Radical Biology and Medicine*. Elsevier. 2015; Part B (88): 147-157.
26. Dastmalchi K., et al. Chemical composition and in vitro antioxidative activity of a lemon balm (*Melissa officinalis* L.) extract. *Lwt*. 2008; 3 (41): 391-400.
27. Bartsch J. W., et al. Increased elastin degradation in pseudoxanthoma elasticum is associated with peripheral arterial disease independent of calcification. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (9): 1-11.
28. McCabe M. C., et al. Alterations in extracellular matrix composition during aging and photoaging of the skin. *Matrix Biology Plus*. The Authors. 2020; 8: 100041.
29. Park B. Y., et al. Reduction of adipose tissue mass by the angiogenesis inhibitor ALS-L1023 from *Melissa officinalis*. *PLoS ONE*. 2015; 11 (10): 1-19.
30. Sipos S., et al. *Melissa officinalis* l. Aqueous extract exerts antioxidant and antiangiogenic effects and improves physiological skin parameters. *Molecules*. 2021; 8 (26): 1-18.

Сведения об авторах:

Доронина Татьяна Валерьевна, к.б.н., младший научный сотрудник, кафедра клеточной биологии и гистологии, биологический факультет, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12; matveevatatiana.94@yandex.ru

Кошкина Мария Васильевна, к.м.н., дерматовенеролог, косметолог, Клиника косметологии и стоматологии «Мелис», Общество

с ограниченной ответственностью «МелисГлобалМед»; Россия, 119571, Москва, ул. Покрышкина, 1/1; sashaksasha@mail.ru

Знатдинов Дамир Ильдусович, младший научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация реализации научно-исследовательских программ «Научно-исследовательский центр гиалуроновой кислоты»; Россия, 119146, Москва, Комсомольский просп., 38/16; d.znatdinov@nicgk.com

Information about the authors:

Tatiana V. Doronina, *Cand. of Sci. (Biol.)*, Junior Researcher, Cell Biology and Histology Department, Faculty of Biology, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education Lomonosov Moscow State University; 1, p. 12 Leninskie Gory str., Moscow, 119234, Russia; matveevatatiana.94@yandex.ru

Mariya V. Koshkina, *Cand. of Sci. (Med.)*, dermatovenerologist, cosmetologist, Melis Cosmetology and Dentistry Clinic, MelisGlobalMed Limited Liability Company; 1/1 Pokryshkina str., Moscow, 119571, Russia; sashaksasha@mail.ru

Damir I. Znatdinov, Junior Researcher, Autonomous Non-profit Organization for the implementation of research programs Scientific Research Center of Hyaluronic Acid; 38/16 Komsomolsky Ave., Moscow, 119146, Russia; d.znatdinov@nicgk.com

Поступила/Received 22.08.2024

Поступила после рецензирования/Revised 23.09.2024

Принята в печать/Accepted 26.09.2024