



О. М. Олещук¹, ORCID:0000-0002-1491-1935
 Б. О. Скрипкар¹, ORCID: 0009-0003-4526-4536
 Х. І. Мочернюк¹, ORCID: 0000-0002-7799-0618
 В. А. Дацко², ORCID: 0009-0007-2912-4604

¹ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
 МОЗ УКРАЇНИ

²ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ІНСТИТУТ СЕРЦЯ МОЗ УКРАЇНИ»

ЕПІГЕНЕТИЧНА ТА ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ КЛІТИННОГО СТАРІННЯ ШКІРИ

Вступ. Сучасна дерматокосметологія переходить від естетичної корекції зовнішніх ознак старіння до глибокого управління біологічним віком шкіри (Skin Longevity). Відомо, що мелатонін є ключовим регулятором циркадних ритмів, а порушення «біологічного годинника» клітин є першопричиною зниження регенераторного потенціалу шкіри. Лікарський засіб рапаміцин, через його унікальну здатність впливати на шлях mTORC1, дозволяє очищувати клітини від «біологічного сміття» (аутофагія) та боротися зі станом inflamting (хронічним запаленням). Екзосоми є найбільш перспективним методом безклітинної терапії, що забезпечує точкову доставку генетичної інформації для «перепрограмування» старих клітин на омолодження.

Мета дослідження. Проаналізувати роль циркадних осциляторів у механізмах старіння шкіри та обґрунтувати ефективність мультимодальних стратегій регенерації, що базуються на застосуванні екзосомальної терапії, хронобіотичної підтримки мелатоніном та метаболічної модуляції шляху mTORC1 рапаміцином.

Методи дослідження. Проведено критичний аналіз та систематизацію наукових даних щодо молекулярних механізмів старіння шкіри та порівняльний аналіз результатів клінічних і експериментальних досліджень відповідно до мети дослідження. Пошук релевантних джерел здійснювався в електронних базах PubMed, Scopus та ClinicalTrials.gov за ключовими словами: skin longevity, circadian rhythms, exosomes, mTOR, melatonin.

Результати та обговорення. Було встановлено, що ключовим механізмом старіння шкіри є десинхронізація – порушення роботи внутрішніх «годинникових» генів (зокрема BMAL1 та PER2). Це призводить до того, що клітини втрачають здатність ефективно відновлюватися під час сну.

Аналіз дії мелатоніну показав, що він виступає не просто антиоксидантом, а потужним хронобіотиком. Він проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та мембрани клітин, зв'язується зі специфічними рецепторами та відновлює циркадний ритм фібробластів. Це стимулює вироблення власного колагену та еластину, а також активує ферменти, що захищають ДНК від ультрафіолетового пошкодження.

Пригнічення білкового комплексу mTORC1 за допомогою малих доз рапаміцину запускає в шкірі процес аутофагії. Це фактично «система утилізації» всередині клітини, яка переробляє пошкоджені білки та органели. Завдяки цьому зменшується кількість сенесцентних клітин («клітин-зомбі»), які провокують хронічне запалення та руйнують навколишній матрикс.

Дослідження впливу екзосом продемонструвало їхню роль як інтелектуальної системи доставки. Екзосоми, отримані з мезенхімальних стовбурових клітин, містять унікальний набір мікроРНК та факторів росту. Потрапляючи в глибокі шари дерми, вони передають «сигнал молодості» старим фібробластам, пригнічуючи активність ферментів, що руйнують колаген, та ініціюючи бурхливий неоклагенез.

Висновки. Інноваційна anti-age- стратегія має бути комплексною та спрямованою на відновлення внутрішніх біологічних ритмів шкіри. Мелатонін, рапаміцин та екзосоми є перспективними інноваційними засобами в дерматології, які потребують подальшого вивчення щодо безпеки та ефективності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: старіння шкіри; циркадні ритми; екзосоми; мелатонін; рапаміцин; неоклагенез; anti-age; Skin Longevity.

ВСТУП. Старіння шкіри – це складний мультифакторний процес, зумовлений динамічною взаємодією ендегенних генетичних програм та кумулятивним впливом екзогенного експозу. Домінуючими предикторами деградації дермального матриксу виступають ультрафіолетове випромінювання, атмосферні полутанти та хронічний оксидативний стрес. На молекулярному рівні ці чинники ініціюють каскад деструктивних змін: супресію біосинтезу колагену I та III типів, фрагментацію архітектури еластичних волокон та аберрантну активацію матриксних металопротеїназ (MMP) [1, 2, 3].

Ключовим патогенетичним вектором інволюції є індукція клітинної сенесценції (cellular senescence) та формування прозапального секреторного фенотипу (SASP), що ініціює паракринну альтерацію мікрооточення. Це призводить до розвитку «inflammaging» – специфічного стану системного запалення низької інтенсивності, що прогресивно дестабілізує тканинний гомеостаз і виснажує регенераторний резерв шкіри [4].

Сучасна дерматологічна парадигма розглядає циркадну систему як фундаментальний регулятор структурно-функціональної цілісності дерми. Темпоральна архітектура кератиноцитів, меланоцитів та фібробластів забезпечує чітку диференціацію клітинної активності: превалювання антиоксидантного захисту у світловий період доби та інтенсифікацію нуклеотид-екзизійної репарації ДНК, аутофагії та ресинтезу матриксу в нічну фазу [5, 6]. Проте прогресуюча інволюція супроводжується циркадним десинхронозом та зниженням амплітуди експресії годинникових генів (CLOCK, BMAL1), що корелює з мітохондріальною дисфункцією та розладами взаємодії з ключовими метаболічними сенсорами [7, 8].

У межах інноваційної концепції Skin Longevity – холістичної стратегії, спрямованої на пролонгацію біологічного здоров'я клітин та відновлення їхнього епігенетичного потенціалу – anti-age- фармакотерапія зміщує фокус із нівелювання зовнішніх ознак на прецизійну модуляцію внутрішньоклітинних каскадів [9].

Найбільш перспективним напрямом є використання засобів, здатних до ресинхронізації локальних біологічних годинників та модуляції метаболізму. Зокрема, мелатонін розглядається як ключовий ампліфікатор циркадних ритмів, що забезпечує синергію антиоксидантного захисту та геномної стабільності [10]. Паралельно з цим,

застосування топічних інгібіторів mTOR (рапаміцину (сиролімусу)) дозволяє ефективно пригнічувати сенесцентний фенотип, стимулюючи аутофагію та відновлюючи протеостаз дерми [11].

Важливим інноваційним вектором є впровадження екзосомальних месенджерів, що здійснюють епігенетичний репрограмування клітин шляхом транспортування специфічних мікроРНК, ініціюючи процеси регенерації та неокілагенезу [12, 13].

Комплементарне застосування зазначених агентів дозволяє реалізувати мульти-таргетний підхід, де мелатонін відновлює часову організацію клітин, рапаміцин оптимізує їхній метаболічний статус, а екзосоми забезпечують регенераторний стимул, що в сукупності створює потужний синергічний ефект у сповільненні процесів дермальної інволюції [3].

Метою роботи є системний аналіз ролі циркадної дисрегуляції у патогенезі вікових змін шкіри та наукове обґрунтування терапевтичного потенціалу інноваційних засобів anti-age- фармакотерапії (мелатоніну, рапаміцину та екзосом) як фундаменту сучасної стратегії Skin Longevity.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У процесі роботи проведено критичний аналіз та систематизацію наукових даних щодо молекулярних механізмів старіння шкіри та порівняльний аналіз результатів клінічних і експериментальних досліджень відповідно до мети дослідження. Пошук релевантних джерел здійснювався в електронних базах PubMed, Scopus та ClinicalTrials.gov за ключовими словами: skin longevity, circadian rhythms, exosomes, mTOR, melatonin. Оцінювання достовірності джерел проводилося з наданням переваги публікаціям останніх 10 років у рецензованих журналах, метааналізам та систематичним оглядам. Особлива увага приділялася роботам, у яких вивчено роль циркадного десинхронозу, активацію аутофагії через інгібування mTOR рапаміцином та епігенетичний репрограмування за допомогою екзосомальних месенджерів. Узагальнення матеріалу здійснено методом контент-аналізу та якісного синтезу даних для формування сучасного уявлення про anti-age- фармакотерапію як метод прецизійної біохімічної регуляції тканинного гомеостазу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Специфічним патогенетичним вектором інволюції шкіри є індукція клітинної сенесценції та

формування прозапального секреторного фенотипу (SASP). Стабільна зупинка клітинного циклу, зумовлена активацією молекулярних локусів p16^{INK4a} та p21, супроводжується інтенсивною паракринною секрецією прозапальних цитокінів і матриксних протеаз, що підтримують стан системного «inflammaging». Циркадна дисрегуляція виступає критичним ампліфікатором цього каскаду: дефіцит ключових регуляторів BMAL1 та SIRT1 нівелює фізіологічне гальмування NF-κB-залежної транскрипції, що провокує неконтрольовану експресію запальних генів. У результаті замикається патологічне коло, в якому сенесцентні клітини дестабілізують локальні осцилятори, прогресивно поглиблюючи десинхроноз [4–6].

Сучасна стратегія фармакологічної ресинхронізації та мультимодальної ревіталізації шкіри базується на прецизійній модуляції механізмів, що пов'язують циркадну систему з процесами клітинного старіння. Накопичення сенесцентного баласту та прогресуючий розлад біологічних ритмів призводять до виснаження регенераторного резерву тканин, що обґрунтовує необхідність впровадження багатовекторних терапевтичних підходів [14].

Хронофармакологія мелатоніну. Провідне місце у стратегії фармакологічної ресинхронізації та мультитаргетної anti-age-терапії посідає нейрогормон мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін). Цей біогенний індоламін є унікальною молекулою, що продукується не лише епіфізом, а й низкою екстрапінеальних структур, включаючи сітківку ока, клітини дифузної ендокринної системи травного тракту, печінки, нирок та, що особливо важливо для дерматологічної практики, безпосередньо клітинами шкіри [15].

Фундаментальна роль мелатоніну полягає у забезпеченні прецизійної регуляції циркадних ритмів організму, що дозволяє синхронізувати внутрішні метаболічні процеси з циклічними змінами навколишнього середовища [16, 17]. Біологічна активність гормону реалізується через його здатність безпосередньо зв'язуватися зі специфічними мембранними (MT1, MT2), цитоплазматичними та ядерними рецепторними комплексами. Завдяки малим розмірам та високій ліпофільності, молекула мелатоніну вільно долає клітинні мембрани, що дозволяє їй проявляти регуляторну дію на рівні нуклеарних структур та цитозолю [18].

У контексті протидії старінню мелатонін виступає як надзвичайно ефективний

ендогенний перехоплювач вільних радикалів. Він безпосередньо взаємодіє з високотоксичними гідроксил-радикалами, забезпечуючи локальний захист біомолекул від окислювальної деградації. Унікальність антиоксидантної дії мелатоніну зумовлена механізмом кетоенольної таутомерії, в результаті якої утворюється активна ОН-група, здатна виступати донором протонів. Окрім прямого антирадикального ефекту, гормон діє як потужний вторинний антиоксидант, транскрипційно стимулюючи активність ключових ферментів – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та супероксиддисмутази, що суттєво підвищує загальний антиоксидантний статус тканин [19].

Широкий спектр системних ефектів мелатоніну включає гіпнотичну, седативну та виражену нейропротекторну дію, що обґрунтовує його застосування в терапії нейродегенеративних станів, таких як хвороби Альцгеймера та Паркінсона [20].

Результати сучасних клінічних досліджень підтверджують потужний імуномодулюючий потенціал мелатоніну. Встановлено, що ключові параметри імунної відповіді, зокрема архітектоніка субпопуляцій імунокомпетентних клітин, інтенсивність проліферації лімфоцитів та цитокіновий профіль, безпосередньо корелюють із рівнем секреції пінеального мелатоніну та піддаються корекції при його екзогенному введенні [21]. Механізм імуномодуляції частково пов'язаний з інгібуванням продукції оксиду азоту шляхом супресії активності індукцйбельної NO-синтази та пригніченням NF-κB-залежних сигнальних каскадів [22]. Також описана протипухлинна дія гормону, яка реалізується через вплив на нуклеарні рецептори RZR/ROR, а також через антипроліферативну та проапоптичну активність.

Важливим напрямком досліджень останніх років є вивчення взаємозв'язку між рівнем естрогенів та антиканцерогенним ефектом мелатоніну при гормонозалежних неоплазіях [23, 24].

Anti-age- ефект мелатоніну в шкірі підкріплюється його здатністю обмежувати глутаматну ексайтотоксичність та стимулювати цитопротекторні шляхи [25]. Рецептори MT1 та MT2, що експресуються в кератиноцитах, меланоцитах і фібробластах, при взаємодії з гормоном ініціюють стабілізацію транскрипційного фактора BMAL1. Це є критично важливою умовою для відновлення амплітуди та фазової структури локальних біологічних годинників.

Застосування топічних форм мелатоніну в концентраціях від 0,1% до 5% дозволяє імітувати молекулярний ландшафт нічної фази, що супроводжується інтенсифікацією нуклеотид-екзизійної репарації ДНК та біосинтезу компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену I типу та еластину. Окрім прямої хронотропної дії, мелатонін активує сигнальні шляхи NRF2 та SIRT1, що призводить до стабілізації мітохондріальних мембран та ефективної елімінації реактивних форм кисню. Така комплексна дія дозволяє не лише нівелювати наслідки оксидативного стресу, а й патогенетично пригнічувати хронічне запалення низької інтенсивності (inflammaging), повертаючи клітинний метаболізм до стану фізіологічної норми [10, 17, 18, 21].

Рапаміцин в антіейдж дерматології. Рапаміцин (сиролімус) – це природна сполука з класу макролідів, вперше ідентифікована у 1972 році як продукт метаболізму ґрунтових бактерій *Streptomyces hygroscopicus*, виділених на острові Пасхи (Рапа-Нуї) [26]. Історично рапаміцин позиціонувався як протигрибковий агент, проте фундаментальний перегляд його клінічного профілю відбувся у 1999 році, коли FDA схвалила препарат для профілактики відторгнення алотрансплантата нирки, а згодом – для терапії нирково-клітинної карциноми.

Фармакологічна активність рапаміцину, зокрема його імуносупресивні та цитостатичні властивості, зумовлена специфічним пригніченням mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) – ключової серин/треонінової кінази, що інтегрує сигнали від нутрієнтів, енергетичного статусу та факторів росту для регуляції клітинного циклу, протеостазу та імунної відповіді [27, 28].

На молекулярному рівні рапаміцин виступає алостеричним інгібітором комплексу mTORC1. Механізм дії передбачає утворення стабільного бінарного комплексу з цитозольним імунофіліном FKBP12 (FK506-зв'язуючий білок 12). Сформований комплекс «ліки-білок» зв'язується з доменом FRB (FKBP12-Rapamycin Binding) кінази mTOR, що стерично блокує доступ субстратів до її каталітичного центру та інгібує фосфорилування критичних ефекторів, таких як рибосомальна протеїнкіназа p70S6K та білок-зв'язуючий фактор ініціації трансляції 4E-BP1 [29]. Окрім FKBP12, у фармакодинаміці препарату можуть брати участь інші імунофіліни (FKBP12.6, FKBP51 та FKBP52), що модулюють тканинну специфічність та

інтенсивність біологічної відповіді на терапію [30].

Протягом останніх двох десятиліть науковий інтерес до рапаміцину трансформувався в контексті геронтології, оскільки численні дослідження *in vivo* продемонстрували його здатність достовірно пролонгувати тривалість життя та сповільнювати вік-асоційовану дегенерацію тканин [31-33].

У сенесцентних клітинах шкіри спостерігається патологічна гіперактивація сигнального шляху mTORC1, що асоціюється з глибоким пригніченням аутофагії. Це призводить до внутрішньоклітинної акумуляції пошкоджених органел, агрегатів дефектних протеїнів («біологічного сміття») та посилення секреції прозапальних медіаторів у межах сенесцентного секреторного фенотипу (SASP). Локальна інгібіція mTORC1 за допомогою топічних форм рапаміцину дозволяє здійснити метаболічне репрограмування дермальних клітин. Застосування препарату стимулює процеси лізосомальної деградації (аутофагічний кліренс), що призводить до зниження експресії молекулярних маркерів старіння, зокрема локусів p16^{INK4a} та p21, та сприяє відновленню структурної цілісності позаклітинного матриксу [11, 26, 27, 32, 33].

Важливою складовою ефекту є синергічна взаємодія рапаміцину з енергетичними сенсорами AMPK та SIRT1. Оптимізація статусу NAD⁺ та підтримання адекватного рівня внутрішньоклітинного АТФ формують метаболічний базис для ресинхронізації молекулярного годинника. Такий статус безпосередньо модулює транскрипційну активність годинникових генів (BMAL1, CLOCK), забезпечуючи відновлення амплітуди циркадних коливань та довготривалу функціональну стабільність шкірного покриву в межах парадигми Skin Longevity [26–33].

Екзосоми як антіейдж терапія. Везикулярна терапія екзосомами на сучасному етапі розвитку дерматофармакології виступає як інструмент прецизійної епігенетичної модуляції та фундаментальний компонент інноваційних стратегій ревіталізації шкіри [34, 35, 44].

Екзосоми – це невеликі позаклітинні везикули розміром від 30 до 100 нм, що секретуються всіма типами клітин людського організму та несуть унікальну колекцію фрагментів ДНК, видів РНК, ліпідів, білкових біомаркерів, транскрипційних факторів та метаболітів. МікроРНК є одними з найпоширеніших видів РНК в екзосомах, і вони відіграють певну роль у різноманітних

біологічних процесах, включаючи екзоцитоз, кровотворення та ангиогенез, а також міжклітинну комунікацію. Екзосоми можуть виступати в ролі вантажу для транспортування цієї інформації від клітин-донорів до близьких та далеких клітин-мішеней, беручи участь у функціональному перепрограмуванні клітин-реципієнтів [34].

Як інноваційна безклітинна (cell-free) стратегія, ці нанорозмірні месенджери забезпечують транспорт специфічних регуляторних молекул, здатних епігенетично репрограмувати сигнальні каскади. Екзосомальні мікроРНК діють як епігенетичні перемикачі, що нівелюють транскрипційну активність генів, асоційованих із клітинним старінням, пригнічують секрецію прозапальних інтерлейкінів та активність матриксних металопротеїназ. Одночасно везикули ініціюють TGF- β -залежний неоколагенез, що сприяє структурному оновленню дермального матриксу [12, 35, 44].

Здатність екзосомальних факторів виступати «зовнішніми синхронізаторами» дозволяє інтегрувати везикулярну терапію в єдину модель темпорального відновлення. Поєднання мелатоніну, рапаміцину та екзосом створює мультимодальний ефект: Мелатонін ресинхронізує фазову архітектуру біологічного годинника, рапаміцин очищує клітинний простір від метаболічного баласту через активацію аутофагії, а екзосоми забезпечують домінуючий регенераторний сигнал для епігенетичного «омолодження» [10, 26–33, 34, 35].

Це дозволяє клітинам функціонувати за програмою, характерною для більш молодого біологічного віку, що клінічно маніфестується покращенням тургору, еластичності та загального біологічного ресурсу шкіри. Перспективи розвитку цього напрямку зосереджені на розробці стандартизованих протоколів хронофармакологічного дизайну, де час аплікації топічних засобів прецизійно узгоджується з індивідуальними циркадними ритмами пацієнта [5, 43].

Використання методів асистованої доставки, таких як мікронідлінг або фракційна лазерна терапія, створює умови для безперешкодної penetрації екзосом та високомолекулярних сполук у глибокі шари дерми, забезпечуючи пролонгований терапевтичний ефект. Попри те, що клінічні докази повної ресинхронізації локальних осциляторів у шкірі людини наразі перебувають на етапі активного накопичення, наявні механістичні дані підтверджують, що саме

стабілізація циркадних ритмів є ключовою детермінантою успішної регенерації та реалізації стратегії Skin Longevity [35].

Об'єктивна оцінка регенераторного потенціалу таких стратегій потребує впровадження багаторівневої методології досліджень: клітинні культури (2D) використовуються для прецизійного аналізу життєздатності, інтенсивності оксидативного стресу та моніторингу експресії ключових годинникових генів (BMAL1, PER2) після попередньої синхронізації осциляторів; 3D-органіди та ex vivo експланти зберігають нативну гістологічну архітектуру тканини, що дозволяє оцінювати глибину penetрації топічних засобів, динаміку дермального об'єму та щільність позаклітинного матриксу в умовах, максимально наближених до фізіологічних [36].

In vivo моделі та клінічні випробування забезпечують інтегративне розуміння системної імунної відповіді та ангиогенезу [37]. Найвищу трансляційну цінність мають дослідження з хронобіологічним дизайном, що передбачають оцінку фазових і амплітудних характеристик циркадних коливань у різні часові інтервали. Результати проведеного аналізу підтверджують, що вікові зміни шкіри є наслідком системного розладу темпоральної регуляції клітинного гомеостазу. Концептуальне поєднання хронобіотичних агентів (мелатонін), метаболічних модифікаторів (рапаміцин) та везикулярних месенджерів (екзосоми) формує синергічну модель терапевтичного впливу [38].

Така інтеграція забезпечує стабілізацію циркадних осциляторів, відновлення аутофагічної активності та епігенетичну регенерацію тканин, закладаючи фундаментальну основу для реалізації стратегії Skin Longevity [39].

У межах цієї парадигми сучасна anti-age терапія трансформується від симптоматичної корекції зовнішніх дефектів до глибокої модифікації регуляторних мереж. Відновлення циркадної архітектури стає стратегічною мішенню для управління регенераторним потенціалом, що відкриває нові обрії для розробки персоналізованих та патогенетично обґрунтованих протоколів ревіталізації [40].

Для верифікації ефективності мультимодальних стратегій у сучасній дерматології використовується багаторівнева система дослідницьких моделей. Клітинні моношари (2D) дозволяють прецизійно аналізувати амплітуду циркадних осциляцій після фазової синхронізації, тоді як тривимірні



Рис. 1. Візуалізація концептуальної моделі синергії інноваційних anti-age- засобів у дерматології

органойди та ex vivo експланти людської шкіри зберігають нативну архітектуру тканини, що є критично важливим для вивчення щільності колагенового матриксу та кінетики проникнення топічних агентів [41]. Найвищу трансляційну цінність мають клінічні випробування з хронобіологічним дизайном, де моніторинг молекулярних маркерів проводиться у чітко визначені часові інтервали відповідно до циркадних фаз пацієнта [42, 43].

Паралельно з фармакологічними підходами активно розвиваються інструментальні методи генетичної модуляції. Система CRISPR/Cas9 дозволяє здійснювати таргетний нокаут або активацію ключових годинникових генів BMAL1 та PER2 для вивчення їхньої безпосередньої ролі в регенераторних каскадах, а методи РНК-інтерференції (siRNA, shRNA) забезпечують тимчасову супресію відповідних мРНК для моделювання десинхронозу [43].

Альтернативним високотехнологічним підходом є конструювання синтетичних генетичних контурів під контролем промотора PER2, що відкриває шлях до фазово-залежної активації терапевтичних anti-age- факторів, суворо синхронізованої з внутрішнім біологічним часом клітини [41, 43].

Інтеграція хронобіотичної підтримки мелатоніном, метаболічної корекції рапаміцином та везикулярної регенерації екзосомами

формує багаторівневу синергічну модель впливу на сенесцентну шкіру [44]. У цій системі мелатонін забезпечує фазову стабільність молекулярного годинника, рапаміцин відновлює аутофагічний кліренс від метаболічного баласту, а екзосомальні месенджери здійснюють прецизійне епігенетичне репрограмування клітин-реципієнтів [45, 46].

Доцільним є подальше вивчення безпеки та ефективності усіх досліджених стратегій, а саме мелатоніну, рапаміцину та екзосом як засобів омолодження та регенерації [10, 26, 34, 44].

Сучасна anti-age- терапія в межах хронобіологічної парадигми трансформується від ізольованої корекції зовнішніх симптомів до системної модифікації регуляторних мереж. Відновлення циркадної архітектури клітин виступає стратегічною мішенню для забезпечення довготривалої функціональної стабільності та структурної цілісності шкіри [42]. Такий підхід не лише нівелює існуючі інволюційні зміни, а й превентивно модулює адаптаційний ресурс тканин, закладаючи науково-практичний фундамент реалізації концепції Skin Longevity.

ВИСНОВКИ. Таким чином, критичний аналіз літератури показав, що: інноваційна anti-age- стратегія має бути комплексною та спрямованою на відновлення внутрішніх біологічних ритмів шкіри; стабілізація

циркадної організації клітин є необхідною умовою для успішної регенеративної терапії в сучасній дерматології; мелатонін, рапаміцин, екзосоми та інші циркадні осцилятори є перспективними інноваційними стратегіями в дерматології, які потребують подальшого вивчення щодо безпеки та ефективності.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: автори заявляють про відсутність стороннього фінансування для проведення цього дослідження та написання цієї статті.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ: Олещук О. М. – формулювання ідеї та мети огляду, концептуалізація дослідження, критичний перегляд, рецензування та фінальне редагування тексту. Скрипкар Б. О. – пошук, відбір та аналіз джерел літератури, підготовка графічних матеріалів. Мочернюк Х. І. – аналіз сучасних стратегій anti-age- терапії, написання основного тексту статті, редагування тексту. Дацко В. А. – систематизація даних щодо клінічного застосування екзосом, доповнення та фіналізація рукопису. Усі автори прочитали та схвалили фінальну версію рукопису.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ: автори рукопису засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоніфіковані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема

рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (Committee on Publication Ethics).

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ: автори рукопису засвідчують, що первинна медична документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: автори рукопису (О.М. Олещук, Б.О. Скрипкар, Х.І. Мочернюк, В.А. Дацко) засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025), за повного людського нагляду було делеговано завдання з попередньої перевірки гіпотез, пошуку та систематизації літератури, візуалізації. Для цього використовували ChatGPT (OpenAI), модель GPT-5.3-mini. Усі результати, отримані за допомогою цих інструментів, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Ця декларація не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Krutmann, J., Schikowski, T., Morita, A., & Berneburg, M. (2021). Environmentally-induced (extrinsic) skin aging: Exposomal factors and underlying mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(4, Supplement), 1096–1103. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.011>
2. Shin, J.-W., Kwon, S.-H., Choi, J.-Y., Na, J.-I., Huh, C.-H., Choi, H.-R., & Park, K.-C. (2019). Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *International Journal of Molecular*

Sciences, 20(9), 2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>

3. Li, Y., Tian, X., Luo, J., Bao, T., Wang, S., & Wu, X. (2024). Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies. *Cell Communication and Signaling*, 22, 285. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01663-1>

4. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: A new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576–590. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>

5. Duan, J., Greenberg, E. N., Karri, S. S., & Andersen, B. (2021). The circadian clock and diseases of the skin. *FEBS Letters*, 595(19), 2413–2436. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14192>
6. Matsui, M. S., Pelle, E., Dong, K., & Pernodet, N. (2016). Biological Rhythms in the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 801. <https://doi.org/10.3390/ijms17060801>
7. Dong, K., Goyarts, E., Pelle, E., & Pernodet, N. (2018). Blue light disrupts circadian rhythm at night causing direct effects on skin cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(5, Suppl.), S237. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1417>
8. Cvammen, W. H., & Kemp, M. G. (2023). Examination of circadian clock gene expression in human skin explants and pharmacological modulation with small molecule compounds. *Journal of Investigative Dermatology*, 143(5, Suppl.), S182. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.03.1070>
9. Wolska, J., & Hassan, H. (2023). Noninvasive lipolysis modalities in aesthetic medicine. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22, 2635–2649. <https://doi.org/10.1111/jocd.15929>
10. Reiter, R. J., Tan, D. X., Rosales-Corral, S., Galano, A., Zhou, X. J., & Xu, B. (2018). Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules*, 23(2), 509. <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
11. Chung, C. L., Lawrence, I., Hoffman, M., et al. (2019). Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: An exploratory, prospective, randomized trial. *GeroScience*, 41, 861–869. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00113-y>
12. Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 367, eaau6977. <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
13. Pisheh, R., & Sani, M. (2025). Mesenchymal stem cells derived exosomes: A new era in cardiac regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*, 16, 16. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-04123-2>
14. Doi, M. (2025). Reactivating circadian rhythms as a therapeutic strategy: Insights from basic research. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 48(8), 1165–1171. <https://doi.org/10.1248/bpb.b25-00330>
15. Karasek, M. (2004). Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Experimental Gerontology*, 39(11–12), 1723–1729. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.04.012>
16. Gurnell, M., Arendt, J., & Cox, T. M. (2020). The pineal gland and melatonin. In M. Gurnell (Ed.), *Endocrine disorders*. In J. Firth, C. Conlon, & T. M. Cox (Eds.), *Oxford Textbook of Medicine* (6th ed.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0262>
17. Slominski, A., Tobin, D. J., Zmijewski, M. A., Wortsman, J., & Paus, R. (2008). Melatonin in the skin: Synthesis, metabolism and functions. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 19(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.10.007>
18. Kleszczynski, K., & Fischer, T. W. (2012). Melatonin and human skin aging. *Dermato-Endocrinology*, 4(3), 245–252. <https://doi.org/10.4161/derm.22344>
19. Woldańska-Okońska, M., & Koszela, K. (2024). The Physiological Impact of Melatonin, Its Effect on the Course of Diseases and Their Therapy and the Effect of Magnetic Fields on Melatonin Secretion-Potential Common Pathways of Influence. *Biomolecules*, 14(8), 929. <https://doi.org/10.3390/biom14080929>
20. Shin, J.-W. (2023). Neuroprotective effects of melatonin in neurodegenerative and autoimmune central nervous system diseases. *Encephalitis*, 3(2), 44–53. <https://doi.org/10.47936/encephalitis.2022.00094>
21. Radogna, F., Diederich, M., & Ghibelli, L. (2010). Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochemical Pharmacology*, 80(12), 1844–1852. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.041>
22. Blanco, S., Muñoz-Gallardo, M. d. M., Hernández, R., & Peinado, M. Á. (2025). The Interplay Between Melatonin and Nitric Oxide: Mechanisms and Implications in Stroke Pathophysiology. *Antioxidants*, 14(6), 724. <https://doi.org/10.3390/antiox14060724>
23. Talib, W. H., Alsayed, A. R., Abuawad, A., Daoud, S., & Mahmood, A. I. (2021). Melatonin in cancer treatment: Current knowledge and future opportunities. *Molecules*, 26(9), 2506. <https://doi.org/10.3390/molecules26092506>
24. Samanta, S. (2022). Physiological and pharmacological perspectives of melatonin. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(5), 1346–1367. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1770799>
25. Shabani Sadr, N. K., Bakhtiarzadeh, F., Shahpasand, K., et al. (2025). Improving effects of melatonin on memory and synaptic potentiation in a mouse model of Alzheimer's-like disease: The involvement of glutamate homeostasis and mGluR receptors. *Behavioral and Brain Functions*, 21, 7. <https://doi.org/10.1186/s12993-025-00271-4>
26. Arriola Apelo, S. I., & Lamming, D. W. (2016). Rapamycin: An inhibitor of aging emerges from the soil of Easter Island. *The Journals of Gerontology: Series A*, 71(7), 841–849. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw090>
27. Selvarani, R., Mohammed, S., & Richardson, A. (2021). Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future. *GeroScience*, 43, 1135–1158. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1>
28. Fernandes, S. A., & Demetriades, C. (2021). The multifaceted role of nutrient sensing and mTORC1 signaling in physiology and aging. *Frontiers in Aging*, 2, 707372. <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.707372>
29. Chung, J., Kuo, C. J., Crabtree, G. R., & Blenis, J. (1992). Rapamycin-FKBP specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kDa S6 protein kinases. *Cell*, 69(7), 1227–1236. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90643-Q](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90643-Q)
30. März, A. M., Fabian, A. K., Kozany, C., Bracher, A., & Hausch, F. (2013). Large FK506-Binding Proteins Shape the Pharmacology of Rapamycin. *Molecular and Cellular Biology*, 33(7), 1357–1367. <https://doi.org/10.1128/MCB.00678-12>
31. Bitto, A., Ito, T. K., Pineda, V. V., LeTexier, N. J., Huang, H. Z., Sutlief, E., Tung, H., Vizzini, N., Chen, B., Smith, K., Meza, D., Yajima, M., Beyer, R. P., Kerr, K. F., Davis, D. J., Gillespie, C. H., Snyder, J. M., Treuting, P. M., & Kaeblerlein, M. (2016). Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *eLife*, 5, e16351. <https://doi.org/10.7554/eLife.16351>

32. Weichhart, T. (2018). mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: A mini-review. *Gerontology*, 64(2), 127–134. <https://doi.org/10.1159/000484629>
33. Li, J., Kim, S. G., & Blenis, J. (2014). Rapamycin: One drug, many effects. *Cell Metabolism*, 19(3), 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.001>
34. Dilsiz, N. (2022). Hallmarks of Exosomes. *Future Science OA*, 8(1). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2021-0102>
35. Najafabadi, H. A., Soheilifar, M. H., & Masoudi-Khoram, N. (2024). Exosomes in skin photoaging: Biological functions and therapeutic opportunity. *Cell Communication and Signaling*, 22, 32. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01451-3>
36. Zhang, C., Zhang, R., Liang, C., Deng, Y., Li, Z., Deng, Y., & Tang, B. Z. (2022). Charge-elimination strategy for constructing RNA-selective fluorescent probe undisturbed by mitochondria. *Biomaterials*, 291, 121915. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121915>
37. Cable, J., Schernhammer, E., Hanlon, E. C., Vetter, C., Cedernaes, J., Makarem, N., Dashti, H. S., Shechter, A., Depner, C., Ingiosi, A., Blume, C., Tan, X., Gottlieb, E., Benedict, C., Van Cauter, E., & St-Onge, M.-P. (2021). Sleep and circadian rhythms: Pillars of health-a Keystone Symposia report. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1506, 18–34. <https://doi.org/10.1111/nyas.14661>
38. Hermida, R. C., Hermida-Ayala, R. G., Smolensky, M. H., Mojón, A., & Fernández, J. R. (2021). Ingestion-time differences in the pharmacodynamics of hypertension medications: Systematic review of human chronopharmacology trials. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 170, 200–213. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.013>
39. Bashyal, S., Thapa, C., & Lee, S. (2022). Recent progresses in exosome-based systems for targeted drug delivery to the brain. *Journal of Controlled Release*, 348, 723–744. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.06.011>
40. Chen, Q., Liu, X., Xu, R., Wang, X., Zhou, D., & Tang, Y. (2023). Circulating exosomal microRNAs in nonsuicidal self-injury. *Asian Journal of Psychiatry*, 80, 103310. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103310>
41. Orozco-Solis, R., & Sassone-Corsi, P. (2014). Circadian clock: Linking epigenetics to aging. *Current Opinion in Genetics & Development*, 26, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2014.06.003>
42. Nasrallah, A., Sulpice, E., Hammoud, A., Smits, J. P., Gidrol, X., & Rachidi, W. (2022). Generation and characterization of a CRISPR-Cas9-mediated XPC gene knockout in human skin cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 142(12, Suppl. S226), 267. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.09.279>
43. Sinturel, F., Spaleniak, W., & Dibner, C. (2022). Circadian rhythm of lipid metabolism. *Biochemical Society Transactions*, 50(3), 1191–1204. <https://doi.org/10.1042/BST20210508>
44. Ma, Z.-J., Yang, J.-J., Lu, Y.-B., Liu, Z.-Y., & Wang, X.-X. (2020). Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *World Journal of Stem Cells*, 12(8), 814–840. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i8.814>
45. Cervantes, J. B. S., Hafeez, F., & Badiavas, E. V. (2019). Erythematous papules after microneedle therapy for facial rejuvenation. *Dermatologic Surgery*, 45(10), 1337–1339. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001727>
46. Lim, J., Park, C., Kim, M., et al. (2024). Advances in single-cell omics and multiomics for high-resolution molecular profiling. *Experimental & Molecular Medicine*, 56, 515–526. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01186-2>

Адреса для листування: oleshchuk@tdmu.edu.ua

O. M. Oleshchuk¹, B. O. Skrypar¹, K. I. Mocherniuk¹, V. A. Datsko²

¹IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

²STATE NON-PROFIT ENTERPRISE "HEART INSTITUTE OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE"

INNOVATIVE AGENTS OF ANTI-AGE PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY

Summary

Introduction. Modern dermatocosmetology is shifting from the aesthetic correction of external signs of aging toward the deep management of the skin's biological age (Skin Longevity). Melatonin is known to be a key regulator of circadian rhythms, and the disruption of the cellular "biological clock" is a primary cause of reduced skin regenerative potential. The drug rapamycin, through its unique ability to influence the mTORC1 pathway, enables the clearance of "biological debris" from cells (autophagy) and counteracts the state of inflammaging (chronic low-grade inflammation). Exosomes represent the most promising method of cell-free therapy, providing targeted delivery of genetic information to "reprogram" aged cells toward rejuvenation.

The aim of the study was to analyze the role of circadian oscillators in the mechanisms of skin aging and to substantiate the effectiveness of multimodal regeneration strategies based on the use of exosome therapy, chronobiotic support with melatonin, and metabolic modulation of the mTORC1 pathway with rapamycin.

Materials and Methods. A critical analysis and systematization of scientific data regarding the molecular mechanisms of skin aging were conducted, along with a comparative analysis of clinical and experimental research results in accordance with the study's objective. Relevant sources were identified in the PubMed, Scopus, and ClinicalTrials.gov electronic databases using keywords: skin longevity, circadian rhythms, exosomes, mTOR, melatonin.

Results and Discussion. It was established that a key mechanism of skin aging is desynchronosis – the disruption of internal "clock" genes (specifically BMAL1 and PER2). This leads to cells losing their ability to repair effectively during sleep.

Analysis of melatonin's action showed that it functions not merely as an antioxidant but as a potent chronobiotic. It penetrates the blood-brain barrier and cell membranes, binds to specific receptors, and restores the circadian rhythm of fibroblasts. This stimulates the production of endogenous collagen and elastin, and activates enzymes that protect DNA from ultraviolet damage.

Inhibition of the mTORC1 protein complex with low doses of rapamycin triggers the process of autophagy in the skin. This essentially acts as an intracellular "recycling system" that processes damaged proteins and organelles. Consequently, this reduces the number of senescent cells ("zombie cells") that provoke chronic inflammation and destroy the surrounding matrix.

The study of exosome impact demonstrated their role as an intelligent delivery system. Exosomes derived from mesenchymal stem cells contain a unique set of miRNAs and growth factors. Upon reaching the deep layers of the dermis, they transmit a "youth signal" to aged fibroblasts, inhibiting the activity of collagen-degrading enzymes and initiating vigorous neocollagenesis.

Conclusions. An innovative anti-aging strategy must be comprehensive and aimed at restoring the skin's internal biological rhythms. Melatonin, rapamycin, and exosomes are promising innovative agents in dermatology that require further study regarding their safety and efficacy.

KEY WORDS: skin aging; circadian rhythms; exosomes; melatonin; rapamycin; neocollagenesis; anti-age; Skin Longevity.

Дата першого надходження статті до видання: 10.03.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.04.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 27.05.2026