

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv295040>

Научный обзор



Новые тренды в регенеративной терапии витилиго. Обзор литературы

О.Ю. Олисова, П.С. Тимашев, Е.В. Пищулина, Ю.М. Семиклет, Е.А. Бердникова,
П.И. Котенева, К.М. Ломоносов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Витилиго — приобретённое нарушение депигментации кожи — характеризуется прогрессирующей потерей пигментации, вызванной разрушением функциональных меланоцитов в эпидермисе. Патогенез обусловлен взаимодействием генетических компонентов, метаболических факторов, связанных с клеточным окислительным стрессом, адгезией меланоцитов к эпителию и аутоиммунитетом, которые завершаются агрессией против меланоцитов. Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям, на сегодняшний день лечение витилиго включает применение различных медикаментозных и немедикаментозных методов (топических и системных глюкокортикоидов, ингибиторов кальциневрина, азатиоприна, фототерапии) как в монорежиме, так и их сочетания.

В последние годы в связи с развитием клеточных технологий в лечении витилиго получили распространение альтернативные методы терапии, основанные на трансплантации аутологичных культивированных и некультивированных меланоцитов. Наиболее перспективными вариантами клеточной терапии витилиго рассматриваются методы, основанные не только на трансплантации уже готовых клеточных структур, но и на замене повреждённых клеток трансплантатом плюрипотентных стволовых клеток-предшественников или их незрелыми коммитированными структурами.

Данная статья носит обзорный характер. Целью обзора является обновление информации о новых перспективных методах лечения витилиго. Проведён литературный обзор с использованием баз данных PubMed, Cochrane Library, CyberLeninka и сети Интернет для изучения клинических и доклинических данных возможности применения инновационных методов регенеративной медицины у пациентов с витилиго.

Данный обзор обращён к врачам-исследователям, заинтересованным вопросами терапии витилиго.

Ключевые слова: витилиго; лечение витилиго; меланоцит; регенеративная терапия.

Для цитирования:

Олисова О.Ю., Тимашев П.С., Пищулина Е.В., Семиклет Ю.М., Бердникова Е.А., Котенева П.И., Ломоносов К.М. Новые тренды в регенеративной терапии витилиго. Обзор литературы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 3. С. 263–272. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv295040>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv295040>

Review

New trends in the regenerative therapy of vitiligo. Literature review

Olga Yu. Olisova, Petr S. Timashev, Elizaveta V. Pishulina, Juliya M. Semiklet,
Elizaveta A. Berdnikova, Polina I. Koteneva, Konstantin M. Lomonosov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Vitiligo is the most common acquired skin depigmentation disorder characterized by progressive loss of pigmentation caused by the destruction of functional melanocytes in the epidermis. The pathogenesis consists in the interaction of genetic components, metabolic factors associated with cellular oxidative stress, adhesion of melanocytes to the epithelium and autoimmunity, which culminate in aggression against melanocytes. To date, the treatment of vitiligo, according to Russian and European clinical guidelines, consists in the appointment of various drug and non-drug methods: the use of topical and systemic glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors, azathioprine, phototherapy, both in the form of monotherapy and their combination.

In recent years, in connection with the development of cellular technologies, alternative methods of therapy based on the transplantation of autologous cultured and non-cultured melanocytes have become widespread in the treatment of vitiligo. The most promising options for vitiligo cell therapy are methods based not only on the transplantation of ready-made cellular structures, but also on the replacement of damaged cells with a transplant of pluripotent progenitor stem cells or their immature committed structures.

This article is of an overview nature. The aim of the review is to update information on promising new treatments for vitiligo. A literature review was conducted using the PubMed, Cochrane Library, CyberLeninka and Internet databases to study clinical and preclinical data on the possibility of using innovative methods of regenerative medicine in patients with vitiligo.

This review is addressed to medical researchers interested in the treatment of vitiligo.

Keywords: vitiligo; treatment of vitiligo; melanocyte; regenerative therapy.

To cite this article:

Olisova OY, Timashev PS, Pishulina EV, Semiklet JM, Berdnikova EA, Koteneva PI, Lomonosov KM. New trends in the regenerative therapy of vitiligo. Literature review. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(3):263–272. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv295040>

Received: 27.02.2023

Accepted: 15.05.2023

Published: 26.05.2023

условиях культивирования МСК жировой ткани способны приобретать характерную для меланоцитов морфологию и экспрессировать основные белки, участвующие в пигментации [35, 36]. Благодаря секреции основного фактора роста фибробластов (bFGF) и фактора роста меланоцитов (MGF) МСК способствуют также увеличению пролиферативной активности и миграции меланоцитов [37]. Так, показано, что применение *in vivo* МСК жировой ткани и меланоцитов после их сокультивирования имело большую эффективность по сравнению с терапией только меланоцитами или только МСК [38].

Особого внимания заслуживает такая субпопуляция МСК, как дифференцирующиеся стрессоустойчивые клетки (multilineage-differentiating stress-enduring cells, MUSE) [39]. Они обладают специфическим маркером, а именно стадиоспецифичным эмбриональным антигеном-3 (SSEA-3), который присущ эмбриональным стволовым клеткам человека и участвует в поддержании плюрипотентного статуса клеток [40]. Так, установлено, что клетки субпопуляции MUSE способны эффективно дифференцироваться в условиях *in vitro* в кератиноциты, фибробласты и меланоциты [41]. Кроме того, они могут полностью дифференцироваться в меланинпродуцирующие клетки, а при их введении в состав трёхмерных эквивалентов кожи — локализуются в базальном ростковом слое эпидермиса [42–44].

В недавних исследованиях установлено, что в подкожной жировой ткани человека существует популяция клеток-предшественников меланоцитов, способных дифференцироваться в зрелые меланоциты [45]. Эти клетки могут стать перспективным терапевтическим агентом для лечения витилиго. В качестве терапевтического агента для лечения витилиго может быть применён секретом — экскретируемая совокупность клеточных метаболитов, включающая такие биологически активные соединения, как факторы роста, цитокины, хемокины, и обладающая высоким регенеративным потенциалом [46, 47]. Применение не содержащего клеточных компонентов секрета нивелирует риски отторжения иммунной системой реципиента.

В качестве нового подхода возможно использование бесклеточной фракции липоаспирата для направленной стимуляции регенерации [48]. Выявлено, что при её использовании в условиях *in vitro* меланоциты из кожи, поражённой витилиго, приобретали выраженную пролиферативную активность [49]. В ряде работ показано, что эффективность применения бесклеточной фракции липоаспирата обусловлена присутствием антагониста Wnt-пути, участвующего в процессах репигментации и активации предшественников меланоцитов [50, 51]. Кроме того, бесклеточная фракция липоаспирата способна стимулировать функционирование митохондрий и тем самым снижать концентрацию активных форм кислорода, возникающих при хирургическом вмешательстве и снижающих жизнеспособность и метаболизм

меланоцитов [52, 53]. Секретом может быть использован не только в рамках монотерапевтического подхода, но и комбинированного — путём его введения в реципиентный участок дополнительно при трансплантации с целью ускорения заживления, снижения воспаления и стимуляции регенеративных процессов [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение клеточных технологий с использованием незрелых коммитированных клеток или трансплантата плюрипотентных стволовых клеток-предшественников позволит добиться более стойкого и длительного эффекта репигментации при витилиго. Данный метод регенеративной терапии возможен как в лечении витилиго, так и других заболеваний кожи (ожоги, язвенные дефекты, постонкологические рубцы).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.Ю. Олисова, К.М. Ломоносов — научное редактирование текста, доработка исходного текста; П.С. Тимашев — подготовка материала для обзора, выявление ключевой информации по тематике, финальная подготовка текста; Е.В. Пищулина, Ю.М. Семиклет, Е.А. Бердникова — сбор и обработка литературных источников, подготовка и написание текста; П.И. Котенева — обзор литературы, оформление списка литературы.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.Y. Olisova, K.M. Lomonosov — scientific editing of the text, revision of

the source text; P.S. Timashev — preparation of material for review, identification of key information on the subject, final preparation of the text; E.V. Pishchulina, Y.M. Semiklet,

E.A. Berdnikova — collection and processing of literary sources, preparation and writing of the text; P.I. Koteneva — literature review, design of the list of references.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gauthier Y., Andre C.M., Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocytolysis a melanocytorrhagy? // *Pigment Cell Res.* 2003. Vol. 16, N 4. P. 322–332. doi: 10.1034/j.1600-0749.2003.00070.x
- Bergqvist C., Ezzedine K. Vitiligo: A review // *Dermatology.* 2020. Vol. 236, N 6. P. 571–592. doi: 10.1159/000506103
- Castro C.C., Miot H.A. Prevalence of vitiligo in Brazil: A population survey // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018. Vol. 31, N 3. P. 448–450. doi: 10.1111/pcmr.12681
- Castro C.C., Nascimento L.L., Olandoski M., Mira M.T. A pattern of association between clinical form of vitiligo and disease-related variables in a Brazilian population // *J Dermatol Sci.* 2012. Vol. 65, N 1. P. 63–67. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.09.011
- Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults // *Int J Dermatol.* 2012. Vol. 51, N 10. P. 1206–1212. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
- Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T., et al.; Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012. Vol. 25, N 3. P. E1–13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x
- Boniface K., Seneschal J., Picardo M., Taïeb A. Vitiligo: Focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018. Vol. 54, N 1. P. 52–67. doi: 10.1007/s12016-017-8622-7
- Speckaert R., van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options // *Am J Clin Dermatol.* 2017. Vol. 18, N 6. P. 733–744. doi: 10.1007/s40257-017-0298-5
- Prignano F., d'Erme A.M., Bonciolini V., Lotti T. Mucosal psoriasis: A new insight toward a systemic inflammatory disease // *Int J Dermatol.* 2011. Vol. 50, N 12. P. 1579–1581. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04864.x
- Давлетшина А.Ю., Ломоносов К.М. Дерматоскопические паттерны витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020. Т. 23, № 6. С. 381–387. doi: 10.17816/dv60488
- Ongenaes K., van Geel N., De Schepper S., Naeyaert J.M. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life // *Br J Dermatol.* 2005. Vol. 152, N 6. P. 1165–1172. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06456.x
- Daniel B.S., Wittal R. Vitiligo treatment update // *Australas J Dermatol.* 2015. Vol. 56, N 2. P. 85–92. doi: 10.1111/ajd.12256
- Luger T., Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors // *Dermatology.* 2007. Vol. 215, Suppl. 1. P. 45–54. doi: 10.1159/000102119
- Kuga K., Nishifuji K., Iwasaki T. Cyclosporine A inhibits transcription of cytokine genes and decreases the frequencies of IL-2 producing cells in feline mononuclear cells // *J Vet Med Sci.* 2008. Vol. 70, N 10. P. 1011–1016. doi: 10.1292/jvms.70.1011
- Вовденко К.А., Хафизова А.А., Ломоносов К.М. Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2022. Т. 25, № 4. С. 269–278. doi: 10.17816/dv111578
- Кроткова Е.А. Лечение витилиго: взгляд в будущее (обзор литературы) // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2021. Т. 24, № 6. С. 537–542. doi: 10.17816/dv101158
- Ломоносов К.М., Герейханова Л.Г. Алгоритм лечения витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016. Т. 19, № 3. С. 167–169. doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-167-169
- Qi F., Liu F., Gao L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: A review // *Front Immunol.* 2021. N 12. P. 790125. doi: 10.3389/fimmu.2021.790125
- Ramos M.G., Ramos D.G., Ramos C.G. Evaluation of treatment response to autologous transplantation of noncultured melanocyte/keratinocyte cell suspension in patients with stable vitiligo // *An Bras Dermatol.* 2017. Vol. 92, N 3. P. 312–318. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175700
- Liebl H., Kloth L.C. Skin cell proliferation stimulated by microneedles // *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2012. Vol. 4, N 1. P. 2–6. doi: 10.1016/j.jccw.2012.11.001
- Lewin M.L., Peck S.M. Pigment studies in skin grafts on experimental animals // *J Invest Dermatol.* 1941. N 4. P. 483–503.
- Spencer G.A., Tolmach J.A. Exchange grafts in vitiligo // *J Invest Dermatol.* 1952. Vol. 19, N 1. P. 1–5. doi: 10.1038/jid.1952.59
- Авгериноу Г., Антониу К., Андреаси Л. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д. Кацамбас, Т.М. Лотти. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. 724 с.
- Кубанова А.А., Волнухин В.А., Прошутинская Д.В., и др. Возможности регенеративной медицины в лечении больных витилиго // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014. Т. 90, № 3. С. 43–52. doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-3-43-52
- Фрончек А., Каспрович-Фурманчик М., Пласек В., Овчарчик-Сацонек А. Хирургическое лечение витилиго // *В области охраны окружающей среды и общественного здравоохранения.* 2022. Т. 19, № 8. С. 4812. doi: 10.3390/ijerph19084812
- Yannas I.V. Similarities and differences between induced organ regeneration in adults and early foetal regeneration // *J R Soc Interface.* 2005. Vol. 2, N 5. P. 403–417. doi: 10.1098/rsif.2005.0062
- Liau L.L., Ruszymah B.H., Ng M.H., Law J.X. Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells // *Curr Res Transl Med.* 2020. Vol. 68, N 1. P. 5–16. doi: 10.1016/j.retram.2019.09.001
- Mizukami A., Swiech K. Mesenchymal stromal cells: From discovery to manufacturing and commercialization // *Stem Cells Int.* 2018. Vol. 2018. P. 4083921. doi: 10.1155/2018/4083921
- Zhang M., Xia T., Lin F., et al. Vitiligo: An immune disease and its emerging mesenchymal stem cell therapy paradigm // *Transpl Immunol.* 2023. N 76. P. 101766. doi: 10.1016/j.trim.2022.101766
- Hyyäriäinen K., Holopainen M., Skirdenko V., et al. Mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles enhance the

anti-inflammatory phenotype of regulatory macrophages by downregulating the production of interleukin (IL)-23 and IL-22 // *Front Immunol.* 2018. N 9. P. 771. doi: 10.3389/fimmu.2018.00771

31. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells // *Cell Prolif.* 2020. Vol. 53, N 1. P. e12712. doi: 10.1111/cpr.12712

32. Weiss A.R., Dahlke M.H. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs // *Front Immunol.* 2019. N 10. P. 1191. doi: 10.3389/fimmu.2019.01191

33. Bernardi L., Dos Santos C.H., Pinheiro V.A., et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory Crohn's disease: Systematic review // *Arq Bras Cir Dig (São Paulo).* 2019. Vol. 32, N 4. P. e1465. doi: 10.1590/0102-672020190001e1465

34. Ra J.C., Kang S.K., Shin I.S., et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells // *J Transl Med.* 2011. N 9. P. 181. doi: 10.1186/1479-5876-9-181

35. Bellei B., Migliano E., Tedesco M., et al. Maximizing non-enzymatic methods for harvesting adipose-derived stem from lipoaspirate: Technical considerations and clinical implications for regenerative surgery // *Sci Reports.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 10015. doi: 10.1038/s41598-017-10710-6

36. Zavala G., Sandoval C., Meza D., et al. Differentiation of adipose-derived stem cells to functional CD105neg CD73low melanocyte precursors guided by defined culture condition // *Stem Cell Res Ther.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 249. doi: 10.1186/s13287-019-1364-0

37. Kim J.Y., Park C.D., Lee A., et al. Co-culture of melanocytes with adipose-derived stem cells as a potential substitute for co-culture with keratinocytes // *Acta Derm Venereol.* 2012. Vol. 92, N 1. P. 16–23. doi: 10.2340/00015555-1174

38. Lim W.S., Kim C.H., Kim J.Y., et al. Adipose-Derived stem cells improve efficacy of melanocyte transplantation in animal skin // *Biomol Ther.* 2014. Vol. 22, N 4. P. 328–333. doi: 10.4062/biomolther.2014.065

39. Kuroda Y., Kitada M., Wakao S., et al. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations // *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010. Vol. 107, N 19. P. 8639–8643. doi: 10.1073/pnas.0911647107

40. Dezawa M. Muse cells provide the pluripotency of mesenchymal stem cells: Direct contribution of muse cells to tissue regeneration // *Cell Transplant.* 2016. Vol. 25, N 5. P. 849–861. doi: 10.3727/096368916X690881

41. Yamauchi T., Yamasaki K., Tsuchiyama K., et al. The potential of muse cells for regenerative medicine of skin: Procedures to reconstitute skin with muse cell-derived keratinocytes, fibroblasts, and melanocytes // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, N 12. P. 2639–2642. doi: 10.1016/j.jid.2017.06.021

42. Fisch S.C., Gimeno M.L., Phan J.D., et al. Pluripotent nontumorigenic multilineage differentiating stress enduring cells (Muse cells): A seven-year retrospective // *Stem Cell Res Ther.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 227. doi: 10.1186/s13287-017-0674-3

43. Tian T., Zhang R.Z., Yang Y.H., et al. Muse cells derived from dermal tissues can differentiate into melanocytes // *Cell Reprogram.* 2017. Vol. 19, N 2. P. 116–122. doi: 10.1089/cell.2016.0032

44. Tsuchiyama K., Wakao S., Kuroda Y., et al. Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage: Differentiating stress-enduring (muse) cells, distinct stem cells in human fibroblasts // *J Invest Dermatol.* 2013. Vol. 133, N 10. P. 2425–2435. doi: 10.1038/jid.2013.172

45. Ikeda Y., Wada A., Hasegawa T., et al. Melanocyte progenitor cells reside in human subcutaneous adipose tissue // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, N 8. P. e0256622. doi: 10.1371/journal.pone.0256622

46. Sun D.Z., Abelson B., Babbar P., Damaser M.S. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for regenerative urology // *Nat Rev Urol.* 2019. Vol. 16, N 6. P. 363–375. doi: 10.1038/s41585-019-0169-3

47. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., et al. Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, N 9. P. 1852. doi: 10.3390/ijms18091852

48. Bellei B., Migliano E., Tedesco M., et al. Adipose tissue-derived extracellular fraction characterization: Biological and clinical considerations in regenerative medicine // *Stem Cell Res Ther.* 2018. Vol. 9, N 1. P. 207. doi: 10.1186/s13287-018-0956-4

49. Bellei B., Papaccio F., Filoni A., et al. Extracellular fraction of adipose tissue as an innovative regenerative approach for vitiligo treatment // *Exp Dermatol.* 2019. Vol. 28, N 6. P. 695–703. doi: 10.1111/exd.13954

50. Goldstein N.B., Koster M.I., Jones K.L., et al. Repigmentation of human vitiligo skin by NBUBV is controlled by transcription of GLI1 and activation of the β -catenin pathway in the hair follicle bulge stem cells // *J Invest Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 3. P. 657–668. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.040

51. Regazzetti C., Joly F., Marty C., et al. Transcriptional analysis of vitiligo skin reveals the alteration of Wnt pathway: A promising target for repigmenting vitiligo patients // *J Invest Dermatol.* 2015. Vol. 135, N 12. P. 3105–3114. doi: 10.1038/jid.2015.335

52. Braunersreuther V., Jaquet V. Reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury: From physiopathology to therapeutic approaches // *Curr Pharm Biotechnol.* 2011. Vol. 13, N 1. P. 97–114. doi: 10.2174/138920112798868782

53. Xuan Y., Yang Y., Xiang L., Zhang C. The role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo: A culprit for melanocyte death // *Oxid Med Cell Longev.* 2022. Vol. 2022. P. 8498472. doi: 10.1155/2022/8498472

REFERENCES

- Gauthier Y, Andre CM, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocytolysis a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* 2003;16(4):322–332. doi: 10.1034/j.1600-0749.2003.00070.x
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology.* 2020;236(6):571–592. doi: 10.1159/000506103
- Castro CC, Miot HA. Prevalence of vitiligo in Brazil: A population survey. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31(3):448–450. doi: 10.1111/pcmr.12681
- Castro CC, Nascimento LL, Olandoski M, Mira MT. A pattern of association between clinical form of vitiligo and disease-related

- variables in a Brazilian population. *J Dermatol Sci*. 2012;65(1):63–67. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.09.011
5. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206–1212. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
6. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al.; Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3):E1–13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x
7. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: Focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):52–67. doi: 10.1007/s12016-017-8622-7
8. Speckaert R, van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):733–744. doi: 10.1007/s40257-017-0298-5
9. Prignano F, d'Erme AM, Bonciolini V, Lotti T. Mucosal psoriasis: A new insight toward a systemic inflammatory disease. *Int J Dermatol*. 2011;50(12):1579–1581. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04864.x
10. Davletshina AY, Lomonosov KM. Dermatoscopic patterns of vitiligo. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2020;23(6):381–387. (In Russ). doi: 10.17816/dv60488
11. Ongenae K, van Geel N, De Schepper S, Naeyaert JM. Effect of vitiligo on self-reported health-related quality of life. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1165–1172. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06456.x
12. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol*. 2015;56(2):85–92. doi: 10.1111/ajd.12256
13. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology*. 2007;215(Suppl 1):45–54. doi: 10.1159/000102119
14. Kuga K, Nishifuji K, Iwasaki T. Cyclosporine A inhibits transcription of cytokine genes and decreases the frequencies of IL-2 producing cells in feline mononuclear cells. *J Vet Med Sci*. 2008;70(10):1011–1016. doi: 10.1292/jvms.70.1011
15. Vovdenko KA, Khafizova AA, Lomonosov KM. Effectiveness of combination of UVB-311 nm and azathioprine in the treatment of non-segmental vitiligo. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2022;25(4):269–278. (In Russ). doi: 10.17816/dv111578
16. Krotkova EA. Treatment of vitiligo: A look into the future (literature review). *Russ J Skin Venereal Dis*. 2021;24(6):537–542. (In Russ). doi: 10.17816/dv101158
17. Lomonosov KM, Gereikhanova LG. Algorithm of vitiligo treatment. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2016;19(3):167–169. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-167-169
18. Qi F, Liu F, Gao L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: A review. *Front Immunol*. 2021;(12):790125. doi: 10.3389/fimmu.2021.790125
19. Ramos MG, Ramos DG, Ramos CG. Evaluation of treatment response to autologous transplantation of noncultured melanocyte/keratinocyte cell suspension in patients with stable vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):312–318. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175700
20. Liebl H, Kloth LC. Skin cell proliferation stimulated by microneedles. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2012;4(1):2–6. doi: 10.1016/j.jccw.2012.11.001
21. Lewin ML, Peck SM. Pigment studies in skin grafts on experimental animals. *J Invest Dermat*. 1941;(4):483–503.
22. Spencer GA, Tolmach JA. Exchange grafts in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1952;19(1):1–5. doi: 10.1038/jid.1952.59
23. Avgirinou G, Antoniu K, Andreas SL. European Guidelines for the treatment of dermatological diseases. Ed. by A.D. Katsambas, T.M. Lotti. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 724 p. (In Russ).
24. Kubanova AA, Volnukhin VA, Proshutinskaya DV, et al. Possibilities of regenerative medicine in the treatment of patients with vitiligo. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2014;90(3):43–52. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2014-90-3-43-52
25. Fronchek A, Kasprovich-Furmanshik M, Plastik V, Ovcharchik-Sanek A. Surgical treatment of vitiligo. *Field Environmental Protection Public Health*. 2022;19(8):4812. (In Russ). doi: 10.3390/ijerph19084812
26. Yannas IV. Similarities and differences between induced organ regeneration in adults and early foetal regeneration. *J R Soc Interface*. 2005;2(5):403–417. doi: 10.1098/rsif.2005.0062
27. Liao LL, Ruszymah BH, Ng MH, Law JX. Characteristics and clinical applications of Wharton's jelly-derived mesenchymal stromal cells. *Curr Res Transl Med*. 2020;68(1):5–16. doi: 10.1016/j.retram.2019.09.001
28. Mizukami A, Swiech K. Mesenchymal stromal cells: From discovery to manufacturing and commercialization. *Stem Cells Int*. 2018;2018:4083921. doi: 10.1155/2018/4083921
29. Zhang M, Xia T, Lin F, et al. Vitiligo: An immune disease and its emerging mesenchymal stem cell therapy paradigm. *Transpl Immunol*. 2023;(76):101766. doi: 10.1016/j.trim.2022.101766
30. Hyvärinen K, Holopainen M, Skirdenko V, et al. Mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles enhance the anti-inflammatory phenotype of regulatory macrophages by downregulating the production of interleukin (IL)-23 and IL-22. *Front Immunol*. 2018;(9):771. doi: 10.3389/fimmu.2018.00771
31. Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*. 2020;53(1):e12712. doi: 10.1111/cpr.12712
32. Weiss AR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of action of living, apoptotic, and dead MSCs. *Front Immunol*. 2019;(10):1191. doi: 10.3389/fimmu.2019.01191
33. Bernardi L, Dos Santos CH, Pinheiro VA, et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory Crohn's disease: Systematic review. *Arq Bras Cir Dig (São Paulo)*. 2019;32(4):e1465. doi: 10.1590/0102-672020190001e1465
34. Ra JC, Kang SK, Shin IS, et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med*. 2011;(9):181. doi: 10.1186/1479-5876-9-181
35. Bellei B, Migliano E, Tedesco M, et al. Maximizing non-enzymatic methods for harvesting adipose-derived stem from lipoaspirate: Technical considerations and clinical implications for regenerative surgery. *Sci Reports*. 2017;7(1):10015. doi: 10.1038/s41598-017-10710-6
36. Zavala G, Sandoval C, Meza D, et al. Differentiation of adipose-derived stem cells to functional CD105neg CD73low melanocyte precursors guided by defined culture condition. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):249. doi: 10.1186/s13287-019-1364-0
37. Kim JY, Park CD, Lee A, et al. Co-culture of melanocytes with adipose-derived stem cells as a potential substitute for co-culture with keratinocytes. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(1):16–23. doi: 10.2340/00015555-1174
38. Lim WS, Kim CH, Kim JY, et al. Adipose-Derived stem cells improve efficacy of melanocyte transplantation in animal skin. *Biomol Ther*. 2014;22(4):328–333. doi: 10.4062/biomolther.2014.065

39. Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, et al. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010;107(19):8639–8643. doi: 10.1073/pnas.0911647107
40. Dezawa M. Muse cells provide the pluripotency of mesenchymal stem cells: Direct contribution of muse cells to tissue regeneration. *Cell Transplant.* 2016;25(5):849–861. doi: 10.3727/096368916X690881
41. Yamauchi T, Yamasaki K, Tsuchiyama K, et al. The potential of muse cells for regenerative medicine of skin: Procedures to reconstitute skin with muse cell-derived keratinocytes, fibroblasts, and melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2639–2642. doi: 10.1016/j.jid.2017.06.021
42. Fisch SC, Gimeno ML, Phan JD, et al. Pluripotent nontumorigenic multilineage differentiating stress enduring cells (Muse cells): A seven-year retrospective. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):227. doi: 10.1186/s13287-017-0674-3
43. Tian T, Zhang RZ, Yang YH, et al. Muse cells derived from dermal tissues can differentiate into melanocytes. *Cell Reprogram.* 2017;19(2):116–122. doi: 10.1089/cell.2016.0032
44. Tsuchiyama K, Wakao S, Kuroda Y, et al. Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage: Differentiating stress-enduring (muse) cells, distinct stem cells in human fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2425–2435. doi: 10.1038/jid.2013.172
45. Ikeda Y, Wada A, Hasegawa T, et al. Melanocyte progenitor cells reside in human subcutaneous adipose tissue. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256622. doi: 10.1371/journal.pone.0256622
46. Sun DZ, Abelson B, Babbar P, Damaser MS. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for regenerative urology. *Nat Rev Urol.* 2019;16(6):363–375. doi: 10.1038/s41585-019-0169-3
47. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, et al. Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1852. doi: 10.3390/ijms18091852
48. Bellei B, Migliano E, Tedesco M, et al. Adipose tissue-derived extracellular fraction characterization: Biological and clinical considerations in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):207. doi: 10.1186/s13287-018-0956-4
49. Bellei B, Papaccio F, Filoni A, et al. Extracellular fraction of adipose tissue as an innovative regenerative approach for vitiligo treatment. *Exp Dermatol.* 2019;28(6):695–703. doi: 10.1111/exd.13954
50. Goldstein NB, Koster MI, Jones KL, et al. Repigmentation of human vitiligo skin by NBUVB is controlled by transcription of GLI1 and activation of the β -catenin pathway in the hair follicle bulge stem cells. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):657–668. doi: 10.1016/j.jid.2017.09.040
51. Regazzetti C, Joly F, Marty C, et al. Transcriptional analysis of vitiligo skin reveals the alteration of Wnt pathway: A promising target for repigmenting vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):3105–3114. doi: 10.1038/jid.2015.335
52. Braunersreuther V, Jaquet V. Reactive oxygen species in myocardial reperfusion injury: From physiopathology to therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;13(1):97–114. doi: 10.2174/138920112798868782
53. Xuan Y, Yang Y, Xiang L, Zhang C. The role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo: A culprit for melanocyte death. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:8498472. doi: 10.1155/2022/8498472

ОБ АВТОРАХ

* Пищулина Елизавета Вадимовна;

адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-463X>;
e-mail: liza.pishulina.98@mail.ru

Олисова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Тимашев Петр Сергеевич, д-р хим. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>;
eLibrary SPIN: 4836-2560;
e-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru

Семиклет Юлия Михайловна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7615-3917>;
eLibrary SPIN: 3245-4770;
e-mail: semiklet.jul@mail.ru

Бердникова Елизавета Алексеевна, студент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1147-8144>;
e-mail: elizaveta.berdnikova@list.ru

Котенева Полина Игоревна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-8487>;
eLibrary SPIN: 3508-0271;
e-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru

Ломоносов Константин Михайлович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://ordic.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* Elizaveta V. Pishulina;

address: 4/1 Bolshaya Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-463X>;
e-mail: liza.pishulina.98@mail.ru

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989;
e-mail: olisovaolga@mail.ru

Petr S. Timashev, Dr. Sci. (Chem.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7773-2435>;
eLibrary SPIN: 4836-2560;
e-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru

Juliya M. Semiklet;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7615-3917>;
eLibrary SPIN: 3245-4770;
e-mail: semiklet.jul@mail.ru

Elizaveta A. Berdnikova, Student;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1147-8144>;
e-mail: elizaveta.berdnikova@list.ru

Polina I. Koteneva;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-8487>;
eLibrary SPIN: 3508-0271;
e-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru

Konstantin M. Lomonosov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://ordic.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru