

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-03>

## Метаболические изменения в коже при старении и способы их коррекции

**О.М. Капулер**, доктор медицинских наук  
ЗАО «Косметологическая лечебница», Уфа  
**E-mail:** [olga\\_kapuler@icloud.com](mailto:olga_kapuler@icloud.com)

*Внешние признаки старения кожи связаны со снижением количества и функциональной активности клеток, изменениями интенсивности метаболизма и дезорганизацией основных компонентов внеклеточного матрикса, прежде всего коллагенового каркаса дермы, а также протеогликанов и гиалуронана. Понимание метаболических процессов и физиологических механизмов, происходящих в коже при старении, является фундаментальной основой для разработки различных методов коррекции инволюционных изменений, однако адекватность их выбора должна быть продиктована этиопатогенетической обоснованностью, предсказуемостью эффекта, удобствами использования.*

**Ключевые слова:** дерматология, коллаген, гиалуроновая кислота, старение, кожа, фибробласты.

**Для цитирования:** Капулер О.М. Метаболические изменения в коже при старении и способы их коррекции. Врач. 2020; 31 (9): 15–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-03>

Старение кожи происходит в соответствии с общими закономерностями возрастной инволюции (биологическое или хронологическое старение), а также под воздействием факторов внешней среды, наибольшее значение из которых придается ультрафиолетовому излучению (фотоповреждение, фотостарение кожи). Целенаправленные исследования показали, что принципиальных различий в путях и механизмах дизрегуляции метаболизма в дерме кожи при хронобиологическом и фотоиндуцированном старении кожи нет.

Возрастные изменения кожи у человека проявляются, как правило, после 35 лет. Происходит истончение эпидермального слоя, сглаживание дермально-эпидермального соединения, кожа становится вялой, более сухой в результате нарушения гидробаланса и микроциркуляции, наблюдаются выраженные изменения дермы (уменьшение объема ткани и др.), потеря эластичности, появляются складчатость, мелкие морщины, прогрессирует гравитационный птоз. Наблюдаемые сдвиги во многом связаны с изменением количества и снижением функции клеток соединительной ткани, дезорганизацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса и, главным образом, коллагена.

Основной клеточной популяцией фибробластического дифферона дермы являются дифференцированные фибробласты (ФБ) [1]. Они обеспечивают морфофункциональную организацию и гомеостаз дермы за счет выполнения ключевых функций — структурной, регуляторной, ремодуляционной, репаративной. ФБ, локализованные в разных слоях кожи, несколько отличаются функциональными особенностями. Так, ФБ эпителиально-дермального соединения продуцируют важнейшие компоненты базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинины и другие гликопротеины), секретируют ряд биологически активных веществ (факторы роста, интерлейкины), необходимые в регуляции эпидермального гистогенеза. ФБ папиллярного слоя дермы формируют основные компоненты межклеточного матрикса (МКМ) рыхлой волокнистой соединительной ткани коллагены I, III, IV, V, VI, XII, XVI типов, эластин, протеогликаны, гиалуронан, ферменты, участвующие в катаболических реакциях и посттрансляционном процессинге структурных белков.

Они также экспрессируют биологически активные вещества, стимулирующие хоуминг других клеточных дифферонов (макрофаги, тканевые базофилы, лимфоциты и др.). Дифференцированные ФБ ретикулярного слоя дермы продуцируют фибриллярные компоненты МКМ, которые характерны для плотной волокнистой неоформленной соединительной ткани.

ФБ являются основой морфофункциональной организации кожи, а также исполнительными клетками кожи регуляторных влияний общего (нейроэндокринная система) и местного (цитокины, клеточно-матриксные и межклеточные взаимодействия) уровней, кроме того, сами выполняют регуляторную функцию, продуцируя комплекс проангиогенных факторов, пептидные гормоны, биогенные амины и др.

Кожа содержит иммунокомпетентные клетки (Th1- и Th2-лимфоциты, В-лимфоциты, внутридермальные макрофаги — клетки Лангерганса, другие Т-клетки, мигрирующие в кожу из кровеносного русла), которые в физиологических условиях выполняют барьерную функцию, участвуют в иммунном надзоре, но при действии повреждающих или стимулирующих факторов они включают активирующие каскады путем экспрессии цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, рецепторов. ФБ дермы тоже участвуют в регуляции иммунного ответа, являются своеобразными «сторожевыми» клетками, организующими ответы соединительной ткани на инфекцию или повреждение. ФБ реагируют на регуляторные факторы, вырабатываемые другими клетками дермы, в частности, иммунокомпетентными — трансформирующими ростовыми факторами- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и IL-1 стимулируют, а интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ) ингибирует продукцию коллагена, TGF- $\beta$  снижает экспрессию металлопротеаз.

ФБ отводят главную роль в реализации процессов ремоделирования межклеточного матрикса, протекающего в организме непрерывно. В процессе ремоделирования под действием цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) ФБ продуцируют матриксные металлопротеиназы (ММП), активируемые в межклеточном матриксе плазмином и катепсинами В и L. Происходит разрушение компонентов матрикса, продукты деградации путем эндоцитоза поступают в ФБ, в которых по механизму обратной связи происходит увеличение экспрессии TIMP, блокирующих протеолиз, реализуется процесс репаративного гистогенеза в результате синтеза всех структур экстрацеллюлярного матрикса дермы.

В процессе старения в коже происходят изменения численности и метаболического функционального состояния ФБ. С возрастом снижается общая численность ФБ в дерме [5]. Так, количество ФБ в 1 мм<sup>2</sup> дермы человека возрасте 31 года — 40 лет почти в 2 раза меньше, чем в возрасте 1—10 лет, биоптаты кожи людей в возрасте 80 лет и старше содержат примерно на 35% меньше ФБ, чем у доноров 18—29 лет.

Наблюдаемое с возрастом уменьшение численности ФБ в дерме связывают со снижением скорости обновления их клеточной популяции, менее активным образованием ФБ из малодифференцированных предшественников, уменьшением количества стволовых клеток в коже, интенсификацией апоптоза и изменениями ряда функциональных параметров ФБ.

Популяция ФБ, выделенных от пожилых и молодых доноров, отличаются снижением миграционной способности. Это обусловлено определенной дезорганизацией активного цитоскелета, пониженной экспрессией  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -интегринов, связывающихся с ламинином и коллагеном типа I, снижением вязко-эластических свойств организуемого ими коллагенового матрикса. Важным различием между ФБ дермы молодых и пожилых людей является снижение пролиферативной потенции и увеличение частоты апоптозов.

Возрастные изменения ФБ дермы пожилых, по сравнению с молодыми, проявляются и в меньшей синтетической активности. В ФБ дермы людей старше 40 лет наблюдается потеря мембранного потенциала митохондрий со снижением процессов клеточного дыхания, эффективности окислительного фосфорилирования и продукции АТФ, происходит существенное падение уровня синтеза митохондриальных белков. ФБ дермы пожилых людей значительно меньше осуществляют продукцию экстрацеллюлярного матрикса. В коже людей 80 лет и старше общая выработка коллагена примерно на 75% снижена по сравнению с людьми молодого (18—29 лет) возраста. При этом происходит параллельное снижение синтеза коллагена типа I и III с изменением их соотношения со значительным доминированием коллагена типа I. Снижение содержания коллагена в дерме считается одним

из главных индикаторов ослабления функционирования ФБ дермы.

Возрастные изменения волокнистых коллагенов характеризуются повышением механической прочности. «Созревание» коллагена с возрастом связано с тем, что к редуцируемым интермолекулярным поперечным связям присоединяются нередуцируемые (зрелые) поперечные связи. Основная их часть возникает путем дополнительного усложнения редуцируемых связей. Одна из таких нередуцируемых связей возникает между имидазольной группой гистидина и норлейцином, который образуется в результате окислительного дезаминирования лизила. Норлейцин, в свою очередь, связывается с аминок группой гидроксизилила. Другая усложненная поперечная связь (особенно у коллагена типа II) является продуктом взаимодействия оксоиминовой связи и гидроксизилила, объединяющая три  $\alpha$ -цепи, входящие в состав двух или трех соединений молекул.

Особую роль в молекулярных механизмах старения придают активным формам кислорода с усилением свободнорадикального окисления липидов и белков на фоне снижения физиологической антиоксидантной защиты. В коже активные формы кислорода (АФК) появляются преимущественно под влиянием ультрафиолетовой радиации. АФК вызывают истощение антиоксидантной защитной системы дермы, приводят к активации ряда трансмембранных рецепторов ростовых факторов и цитокинов. В результате активируются внутриклеточные каскады передачи сигналов, вызывая экспрессию генов ММП и угнетая экспрессию генов, кодирующих полипептидные цепи фибриллярных коллагенов. Непосредственное действие АФК оказывают и на экстрацеллюлярный матрикс, усиливая протеолиз коллагеновых белков (коллагены типов I, III, VII).

В долгоживущих белках, к которым относятся коллаген и эластин, в результате их продолжительного взаимодействия с редуцирующими сахарами (глюкоза, фруктоза, рибоза и др.) образуются новые межмолекулярные поперечные связи – альдегидная группа редуцирующего сахара неферментативно связывается со свободной аминок группой белка, как правило, с аминок группами остатков лизина или аргинина. После серии химических неферментативных превращений (перегруппировка Амадори и др.) радикал моносахарида, присоединенный к белку, взаимодействует с остатком аргинина или лизина другой макромолекулы белка и становится межмолекулярной поперечной связью – осуществляется неферментативное гликозилирование, или гликация. Известно около 20 конечных продуктов гликации, среди которых преобладают глюкозепаны,  $\alpha$ -кетон, лизин-дигидропиридиний лизин. Конечные продукты гликации накапливаются в старческом возрасте в значительной степени и вызывают изменения в коллагеновых структурах 2 типов [6]:

- поперечные связи, вызываемые конечными продуктами гликации, в отличие от ферментативного регулируемого поперечного связывания в процессе созревания коллагена, образуются беспорядочно, включая центральный трехспиральный домен макромолекулы белка. В результате снижается растворимость и растяжимость фибрилл, повышается их жесткость и резистентность к действию протеолитических ферментов;
- кроме того, модуляция белковых аминок групп коллагена изменяет их электрический заряд с последующим нарушением взаимодействия макромолекул внутри коллагеновых волокон, а также нарушает взаимодействие коллагена с клетками в результате модуляции аргинина. Изменения затрагивают и связывание фибрилл с протеогликанами, глюкуроном, нарушается адгезия и миграция клеток.

Одновременно с интерстициальными фибриллярными коллагенами при действии конечных продуктов гликации страдают коллагены базальных мембран, что приводит к их уплотнению, понижению проницаемости и нарушению метаболизма [7].

Активация протеолиза при старении приводит к изменениям и протеогликанов, затрагивающим как стержневые белки, так и гликозаминогликаны, необходимые для поддержания метаболических процессов, физико-химических и биомеханических свойств матрикса. В результате меняется взаимодействие протеогликанов с другими структурными компонентами матрикса, сигнальными молекулами и клетками. В постепенном ослаблении при старении экспрессии ФБ дермы белков протеогликанов, малых протеогликанов, богатых лейцином, включая люмикан и фибромодулин, лежат действие тех же факторов и механизмов, что и изменения коллагеновых белков дермы.

Другим важнейшим компонентом внеклеточно-го матрикса дермы являются гликозаминогликаны (ГАГ) – гликопротеины, протеогликаны и гиалуроновая кислота.

Наиболее распространенным в коже ГАГ является гиалуронан (ГУ). Гиалуроновая кислота (гиалуронан, гиалуронат), как и остальные гликозаминогликаны представляет собой неразветвленный линейный полимер, построенный из повторяющегося дисахаридного фрагмента, состоящего из D-глюкуроноида- $\beta(1,3)$ -N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных между собой  $\beta(1,4)$ -гликозидной связью. Карбоксильные, гидроксильные и ацетоамидные группы придают молекуле этого полианионного гетерополисахарида выраженные гидрофильные свойства. В отличие от других ГАГ, ГУ не сульфатирован, не образует ковалентных связей с белками и не используется при построении макромолекул протеогликанов, не подвергается химической модификации после биосинтеза, имеет высокую

молекулярную массу и в экстрацеллюлярном матриксе соединительной ткани находится в свободном состоянии.

ГУ может существовать на клеточной поверхности в большом количестве конформационных состояний. В водном растворе молекулы ГУ при высоких концентрациях принимают глобулярную форму. Поведение и свойства биополимерного материала однозначно не определяет его химический состав и способ соединения атомов в молекуле, и свойства такого вещества, прежде всего, зависит от надмолекулярной (физической) структуры. Методом ядерного магнитного резонанса показано, что при концентрации 1 мг/мл и более объемы раствора, занимаемые отдельными молекулами ГУ, перекрывают друг друга. Возникает упорядоченная и относительно стабильная трехмерная структура в виде пластинок и трубочек, хотя молекулы полисахарида в растворе продолжают находиться в движении. Такую структуру поддерживают внутримолекулярные водородные связи, которые придают макромолекуле определенную жесткость и способствуют образованию на ее поверхности гидрофобных участков, что делает возможным поперечное связывание соседних молекул ГУ, а также его взаимодействие с клеточными мембранами и липидными компонентами. Наличие полярных и неполярных фрагментов в структуре макромолекулы ГУ влияет не только на способность взаимодействовать с различными химическими соединениями, но играет важную роль в разнообразных конформационных превращениях полисахарида. Гибкость ГУ — одна из характеристик, определяющих его макроскопические свойства, в частности, амортизации ударных нагрузок в хрящах, сокращения поперечнополосатых мышц, упругость кожи и др. Помимо конформационных особенностей, на образование ГУ сетчатой структуры и в целом на вязкоэластические (вязкоупругие) свойства влияют размер молекулы и его концентрация.

Для участия в сигнальных путях, регулирующих активацию, пролиферацию, адгезию, дифференцировку, апоптоз, ГУ кооперируется с группой белков — гиаладгеринами, взаимодействует с рецепторами на поверхности клеточной мембраны, включая рецепторы CD44, а также Toll-подобными рецепторами на мембране иммунокомпетентных клеток. Взаимодействие ГУ с Toll-подобными рецепторами индуцирует активацию кератиноцитов эпидермиса и синтез ими дефининов. Рецепторы обнаружены не только на цитоплазматической мембране, но и в цитозоле и ядре клетки, что, возможно, свидетельствует о его участии во внутриклеточном транспорте ГУ. Имеются предположения о том, что внутриклеточный ГУ участвует в процессинге РНК и перегруппировке хромосом.

С участием низкомолекулярных фрагментов происходит и ауторегуляция синтеза ГУ. Высокомолекулярный ГУ ограничивает удлинение полисахаридной цепи,

связываясь с расположенной на мембране гиалуронансинтазой с участием рецептора CD44. Конкурентное вытеснение длинных цепей ГУ короткими цепями способствует освобождению гиалуронансинтазы и активации синтеза ГУ. Следовательно, накопление высокомолекулярного ГУ приводит к ограничению его синтеза, а фрагментация с образованием низкомолекулярных олигосахаридов — к стимуляции синтеза. Замещение олигосахаридами высокомолекулярного ГУ в области связывания с рецептором CD44 приводит к экспрессии ММП, генов коллагена, гиаладгерина, создавая условия для полноценной ремодуляции внеклеточного матрикса. Подобная картина прослеживается и в участии ГУ в регуляции ангиогенеза.

Таким образом, сбалансированность процессов синтеза и деградации ГУ, направленный на поддержание оптимального соотношения высоко- и низкомолекулярных его форм, становится важным фактором обеспечения гомеостаза [8].

Максимальное количество ГУ в коже обнаруживается на уровне сосочкового слоя дермы. ГУ кожи характеризуется интенсивным обменом. Ежедневно разрушается около 30% этого ГАГ, находящегося в организме. Скорость обмена ГУ высокая. Период полураспада ГУ в коже ( $T_{1/2}$ ) составляет 24–48 ч. Кожный покров использует такие свойства ГУ, как эластичность, вязкость (обеспечивает тургор кожи), реологические свойства (заполнитель объема основного вещества межклеточного матрикса), осмотическое давление (поддержание интегративно-буферной среды), диффузионный барьер (поддержание защитных функций, задерживая проникновение микрофлоры при ранах), сопротивление потоку (плотная сеть полисахаридных цепочек задерживает ток жидкости), исключенный объем (вытеснение остальных макромолекул), поддержание разнонаправленного потока диффузии воды и др. В эпидермисе кожи, которая лишена кровоснабжения, ГУ выполняет трофическую функцию, обеспечивая диффузию нутриентов и кислорода из дермы.

Ранее проведенные гистологические исследования свидетельствовали о прогрессивном снижении величины электронной плотности гранул гиалуроновой кислоты вплоть до их полного исчезновения в возрасте 60 лет. Изучение с использованием других методов показали, что общее количество ГУ в коже, включая его низкомолекулярные фрагменты, в течение жизни остается на постоянном уровне. В эпидермисе его содержание уменьшается, а в дерме не изменяется или даже повышается на участках, подверженных хроническому воздействию ультрафиолетового излучения. Однако с возрастом увеличивается количество ГУ, связанного с гиаладгеринами, т.е. со сниженной биодоступностью. У плода лишь 7% ГУ в коже находится в связанном с белками состоянии, а у пожилых людей этот показатель возрастает до 23%. Одновременно с возрастом про-

исходит перераспределение ГУ: он преимущественно обнаруживается в глубоких слоях кожи. Все это является причиной формирования выраженной сухости кожи, которая является одним из признаков старения, проблем с ранозаживлением и развитием воспалительных заболеваний [9].

Коллаген является одним из наиболее перспективных материалов, широко применяемых в медицинской практике. Использование коллагена как филлера связано с работами Гросса и Кирка, успешно выделивших гель бычьего коллагена еще в 1950 г. Удаление неспирализованных участков аминокарбокситерминальных тепептидов в 60-е годы стал стимулом дальнейшего активного препарирования бычьего коллагена. В 1981 г. препарат ZydermR Collagen Implant (INAMED Aesthetics, США) получил разрешение Управления питания и лекарств (FDA) США и быстро стал популярным филлером для пластики мягких тканей. Выделялись по желанию низкие или высокие концентрации вещества, доступные для кросс-линкинга. Эти филлеры использовались инъекционно – внутривидермально или суперфасциально в папиллярную дерму носогубной складки [10].

В дальнейшем для большей прочности бычьего коллагенового филлера, способного удерживать большую концентрацию воды, был осуществлен кросс-линкинг глутаральдегидом. Стабилизация коллагеновых волокон глутаральдегидом сделало его более резистентным к протеолитической деградации. Бычий коллаген, стабилизированный глутаральдегидом, используется для инъекций в среднеретикулярную или глубокоретикулярную дерму, а также в дермальную подкожную интерфасию [11].

Позднее появились препараты нативного (неизмененного) коллагена кожи человека, изолированного из культуры ФБ кожи, а также этот же коллаген, подвергнутый кросс-линкингу глутаральдегидом, получившие разрешение на использование FDA США.

Таким образом, мягкие коллагеновые филлеры представлены бычьим коллагеном кожи и натуральным коллагеном кожи человека, выделенным из культуры ФБ, а также этими же коллагенами, подвергнутыми кросс-линкингу глицеральдегидом [12].

Коллаген типа I, полученный из кожи крупного рогатого скота, является максимально приближенным по своему составу и структуре к человеческому коллагену типа I. Установлено, что бычий коллаген высокобиосовместим и безопасен. Опыт использования для контурной пластики фибриллярного очищенного коллагена из бычьей дермы в инъекционной форме более у чем 750 тыс. пациентов привел к осложнениям в небольшом числе случаев. Наиболее частым осложнением явилась локальная реакция гиперчувствительности в месте инъекции у 1–2% пациентов, обусловленное, по мнению авторов, нарушениями структуры коллагена при его выделении и/или степенью очистки.

Считается, что коллагеновый матрикс физиологичен, безопасен и эффективен, относится к группе нулевого фактора риска, т.е. вероятность передачи вируса энцефалита через кожу крупного рогатого скота практически отсутствует [13].

Особенно важен коллаген в репаративных процессах, поскольку является ведущим компонентом реконструкции ткани после ее поражения, естественный субстрат для адгезии, роста и дифференцировки клеток. В настоящее время разработана большая группа коллагеносодержащих препаратов, являющихся эффективными наполнителями с высокой биосовместимостью, отсутствием или слабой иммуногенностью, способностью к биологическому разложению [14].

Одним из наиболее физиологичных и безопасных методов восстановления структуры кожи является применение/введение препаратов экзогенной гиалуроновой кислоты, которые нашли широкое распространение в эстетической медицине. Стабилизированная, или ретикулированная гиалуроновая кислота используется для проведения биоармирования, инъекционной и объемной контурной пластики, а нативная, не модифицированная гиалуроновая кислота – для проведения метода биоревитализации. Кроме того, в арсенале врачей-косметологов появились в последнее время препараты нового класса – безлекарственные макромолекулярные терапевтические средства (биорепаранты), в которых на молекуле гиалуронана химически иммобилизованы различные биологически активные соединения (витамины, аминокислоты, олигопептиды и др.), способствующие стабилизации кожного гомеостаза и предотвращению возрастных изменений кожи [15].

Химически стабилизированный (сшитый) с помощью бифункциональных сшивающих агентов (дивинилсульфон, 1,4-бутандиолдиглицидиоловый эфир), ГУ стал применяться с середины 90-х годов прошлого столетия для коррекции депрессивных косметических дефектов. Препараты на основе ГУ, стабилизированного с помощью поперечных сложноэфирных связей, восполняют объем мягких тканей, выполняя в основном замещающую роль. Они значительно медленнее, чем нативная гиалуроновая кислота, подвергаются деградации и обеспечивают длительное присутствие в коже полисахарида, а его низкомолекулярные фракции пролонгируют эффект регенерации. Полная деградация ретикулированного ГУ на месте инъекции может происходить в течение 4–6 мес. Хотя по своим характеристикам дермальные имплантаты на основе стабилизированного ГУ приближаются к «идеальному» филлеру за счет биоэнергетности, простоты введения и длительности сохранения препарата в организме, имеется потенциальная опасность, связанная с длительным применением подобных материалов. В структуре ГУ за счет сшивающего

агента появляются свободные группы  $-CH_2-$ , которых нет в нативной молекуле ГУ. При действии АФК, образующихся в коже, эти группы могут участвовать в механизмах свободнорадикального цепного окисления, и сшитый ГУ может проявлять прооксидантные свойства, став источником свободных радикалов, и, как следствие, привести к ухудшению структуры белковых и других компонентов дермы в месте введения филлера [16].

Биоревитализация — методика восстановления и улучшения эстетических параметров кожи посредством интердермального введения препаратов на основе нативной гиалуроновой кислоты. Основные цели данной методики следующие: пополнить водный резерв тканей, воссоздать в коже естественные условия для функционирования клеток и таким образом активизировать механизм ауорегуляции синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты и других компонентов внеклеточного матрикса дермы [16].

Термин «биоревитализация» был предложен в 2001 г. итальянским исследователем А. Ди Пьетро. Биоревитализацию следует рассматривать не столько как метод восполнения эндогенного дефицита ГУ, а как метод восстановления межклеточного матрикса, создающего оптимальный алгоритм жизнедеятельности клеткам кожи, опосредованной стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты, коллагеногенеза и эластиногенеза, улучшения метаболических процессов в дерме, активации дифференцировки фиброцитов в ФБ и ангиогенеза.

С позиций использования ГУ не только с целью восстановления оптимальных параметров вязкоэластичности и других биомеханических свойств ткани, а как модулятора физиологических процессов, важнейшее значение имеют молекулярная масса ГУ и концентрация активного вещества, поскольку макромолекулы с различной массой, как уже отмечалось, по-разному влияют на метаболизм кожи. Вследствие этого к технологии производства инъекционных имплантатов на основе гиалуроновой кислоты предъявляются очень жесткие требования как относительно пределов величины молекулярной массы, так и наличия всевозможных примесей, особенно белковой природы во избежание побочных аллергических реакций.

Источником для получения гиалуронана первоначально было сырье животного происхождения — петушиные гребни, стекловидное тело глаз крупного рогатого скота, пуповина человека. В последующем предпочтение было отдано ГУ, полученной биоферментативным путем из растительного сырья с использованием бактериальных культур [17].

Показаниями для биоревитализации являются:

- дегидратация кожи различного генеза, вызванная гормональными перестройками, неблагоприятными метеорологическими условиями, неправильным косметическим уходом и др.;

- уменьшение тургора, вызванной дефицитом эндогенных гликозаминогликанов в результате снижения синтетической активности ФБ;
- фотоиндуцированное и биологическое старение, характеризующееся гиперкератозом и гиперпигментацией, хроническим воспалением, повышением активности металлопротеиназ и др.

Кроме того, биоревитализация широко используется для сокращения репаративного периода после процедур химического пилинга, фракционного фототермолиза и других шлифовок кожи, для повышения эффективности физиотерапевтических anti-age-методов, в комплексном лечении атрофических рубцов кожи. Преимущественно биоревитализация проводится с целью профилактики инволюционных изменений, для ослабления воспалительных реакций, ингибирования процессов свободнорадикального окисления, возникающих в результате оксидативного стресса. Таким образом, патогенетическая обоснованность и физиологичность биоревитализации позволяет применять эту процедуру как при монотерапии, так и в сочетании с современными эстетическими методами [18].

Вместе с тем в литературе экспериментальные данные, основанные на исследовании состояния метаболизма кожи при биоревитализации, по сравнению с клиническими результатами представлены весьма ограничено [19].

Таким образом, при старении в коже под влиянием генетических и негенетических факторов происходят существенные изменения, затрагивающие дерму: дисбаланс между биосинтезом и катаболизмом внеклеточного матрикса; уменьшение численности активных клеток и биосинтетической активности ФБ; изменения молекулярного состава матрикса, особенно выраженные у коллагена и эластина, затрагивающие и другие молекулярные компоненты; накопление в матриксе деградированных (существенно измененных) макромолекул; изменения уровня регулирующих факторов — гормонов, цитокинов и ростовых факторов локального действия; понижение функциональной активности всех элементов ткани. При этом спектр инъекционных средств, предназначенных для коррекции эстетических недостатков внешности, достаточно велик и постоянно пополняется. Алгоритм лечебных подходов при этом диктуется этиопатогенетической обоснованностью, предсказуемостью эффекта, удобством использования и другими требованиями, которые направлены на создание физиологических условий для повышения метаболической активности клеток кожи с улучшением обмена экстрацеллюлярного матрикса дермы.

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

## Литература/Reference

- Алиева Е.Г., Сулаева О.Н. Роль дендритных клеток в поддержании структурного гомеостаза кожи. *Морфология*. 2016; 10 (3): 14–8 [Aliyeva E.G., Sulaeva O.N. Role of dendritic cells in maintaining skin structural homeostasis. *Morphologia*. 2016; 10 (3): 14–8 (in Russ.)].
- Бакина Е.В. Современные методы омоложения в эстетической медицине. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016; 4–5 (46): 74–6 [Bakina E.V. Modern methods of rejuvenation in aesthetic cosmetology. *International Research Journal*. 2016; 4–5 (46): 74–6 (in Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18454/IRJ.2016.46.225>
- Мещанинов В.Н. Вклад клеточно-ориентированных и биохимических механизмов в процессе геропрофилактики у пациентов с полиморбидной патологией. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17 (1): 83–6 [Meshchaninov V.N. The contribution of cell-oriented and biochemical mechanisms in the process of geroprophylaxis in patients with polymorbid pathology. *Allergology and Immunology*. 2016; 17 (1): 83–6 (in Russ.)].
- Рыжак А.П. и др. Влияние полипептидов на пролиферацию и апоптоз клеток при старении. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2016; 4: 221–5 [Ryzhak A.P. et al. The effect of polypeptides on cell proliferation and apoptosis during aging. *Cellular Technologies in Biology and Medicine*. 2016; 4: 221–5 (in Russ.)].
- Голубцова Н.Н., Филиппов Ф.Н., Гунин А.Г. Ламин а и ламин-ассоциированный полипептид 2 (Iar-2) в фибробластах кожи человека при старении. *Успехи геронтологии*. 2016; 6 (4): 577–85 [Golubtsova N.N., Filippov F.N., Gunin A.G. Lamin B1 and lamin B2 in human skin in the process of aging. *Advances in Gerontology*. 2016; 6 (4): 577–85 (in Russ.)].
- Королькова Т.Н. и др. Изучение возрастных особенностей эластичности кожи лба и шеи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16 (3): 110–7 [Korolkova T.N. et al. The study of age-related characteristics of skin elasticity on the forehead and neck. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017; 16 (3): 110–7 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/klinderma2017163110-116>
- Мещанинов В.Н. и др. Использование олигопептидов в клеточно-ориентированных технологиях превентивной гериатрии. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015; 55 (4): 116–22 [Meshchaninov V.N. et al. Use oligopeptides in cell-oriented technologies of preventive geriatrics. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2015; 55 (4): 116–22 (in Russ.)].
- Хавинсон В.Х. Молекулярные механизмы снижения функциональной активности клеток кожи при ее старении. *Успехи физиологических наук*. 2016; 47 (2): 62–76 [Khavinson V.Kh. et al. Molecular Mechanisms of Functional Activity decreasing of the Skin Cells With Its Aging. *Successes in physiological sciences*. 2016; 47 (2): 62–76 (in Russ.)].
- Галеева А.Г. и др. Морфологические изменения кожи экспериментальных животных в области внутридермального введения высокомолекулярного гиалуронана. *Мед вестн Башкортостана*. 2017; 12 (5): 95–9 [Galeeva A.G. et al. Experimental animals in the area of intradermal injection of high-molecular hyaluronan. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017; 12 (5): 95–9 (in Russ.)].
- Горкун А.А. и др. Патофизиологические и молекулярные механизмы резорбции белков внеклеточного матрикса при старении кожи и пути их восстановления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60 (4): 128–33 [Gorkun A.A. et al. Pathophysiological and molecular mechanisms of extracellular matrix protein resorption during skin aging, and the ways to their restoration. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 2016; 60 (4): 128–33 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2016.04.128-133>
- Линькова Н.С. и др. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *in vitro*. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2016; 1: 40–4 [Linkova N.S. et al Peptide regulation of skin fibroblast functions during their aging *in vitro*. *Cellular technologies in biology and medicine*. 2016; 1: 40–4 (in Russ.)].
- Райцева С.С. Широкие эстетические возможности сочетанного применения векторного мезолифтинга и фотобиомодуляции при работе с кожным компонентом старения в анатомических областях с тонкой кожей. *Метаморфозы*. 2016; 15: 30–5 [Raitseva, S.S. Wide aesthetic possibilities of the combined use of vector mesolifting and photobiomodulation when working with the skin component of aging in anatomical areas with thin skin. *Metamorphoses*. 2016; 15: 30–5 (in Russ.)].
- Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Окислительная модификация белков тканей при изменении синтеза оксида азота. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; с. 192 [Fomina M.A., Abalenikhina Yu.V. Okislitel'naya modifikatsiya belkov tkanei pri izmenenii sinteza oksida azota. M.: GEOTAR-Media, 2018; s. 192 (in Russ.)].
- Юсупова Л.А. Современный взгляд на проблему старения кожи. *Лечащий врач*. 2017; 6: 75 [Yusupova L.A. Modern view on the problem of skin aging. *Lechashchii vrach*. 2017; 6: 75 (in Russ.)].
- Kim Z.H. et al. A composite dermal filler comprising cross-linked hyaluronic acid and human collagen for tissue reconstruction. *Microbiol Biotechnol*. 2015; 25 (3): 399–406. DOI: 10.4014/jmb.1411.11029
- Belvedere R. et al. Effects of Prisma® Skin dermal regeneration device containing glycosaminoglycans on human keratinocytes and fibroblasts. *Cell Adh Migr*. 2017; 12 (2): 168–83. DOI: 10.1080/19336918.2017.1340137
- Lee J.H. et al. Efficacy and safety of porcine collagen filler for nasolabial fold correction in Asians: a prospective multicenter, 12 months follow-up study. *J Korean Med Sci*. 2014; 29 (3): 217–21. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.S3.S217
- Kavasi R.M. et al. HA metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease. *Food Chem Toxicol*. 2017; 101: 128–38. DOI: 10.1016/j.fct.2017.01.012
- Tedeschi E., Lacarrubba F., Micali G. Mesotherapy with an Intradermal Hyaluronic Acid Formulation for Skin Rejuvenation: An Inpatient, Placebo-Controlled, Long-Term Trial Using High-Frequency Ultrasound. *Aesthetic Plast Surg*. 2015; 39 (1): 129–33. DOI: 10.1007/s00266-014-0432-1

## METABOLIC CHANGES IN THE SKIN DURING AGING AND THEIR CORRECTION METHODS

O. Kapuler, MD

ZAO «Cosmetology Clinic», Ufa

*The external signs of skin aging are associated with a reduction in the number and functional activity of cells, with changes in metabolic rate, and with degradation of the main components of the extracellular matrix, first of all, the dermal collagen framework, as well as proteoglycans and hyaluronan. Understanding the metabolic processes and physiological mechanisms that occur in the skin during aging is the fundamental basis for the development of different methods for correcting involuntal changes; however, the adequacy of their choice should be dictated by the etiopathogenetic validity, effect predictability, and use comforts.*

**Key words:** dermatology, collagen, hyaluronic acid, aging, skin, fibroblasts.

**For citation:** Kapuler O. Metabolic changes in the skin during aging and their correction methods. *Vrach*. 2020; 31 (9): 15–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-03>