

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:

125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«ФГБНУ общей патологии и патофизиологии»

Редакция журнала
«Патологическая физиология
и экспериментальная терапия».
Home page: www.jpptet.net
E-mail: path.physiol@yandex.ru

Зав. редакцией
Н.Р.Соболь
+7 906 793 5467
Техническая редакция
А.С.Акопов

ЛР №010215 от 29.04.97.

Издатель: Иришкин Дмитрий
E-mail: genius-media@mail.ru

Входит в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных журналов и изданий,
рекомендованных ВАК России для пуб-
ликации значимых результатов диссертаци-
он на соискание ученой степени докто-
ра и кандидата наук.

ИФ РИНЦ 2013 0,600

Журнал включен в базу данных Scopus
Журнал «Патологическая физиология и
экспериментальная терапия» индексиру-
ется в следующих иностранных изданиях:
PubMed; medline; Excerpta Medica;
Apicultural Abstracts; Biological Abstracts;
Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Index to Dental Literature;
International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews;
Ulrich's International Periodicals Directory

Подписные индексы
по каталогу агентства «Роспечать»:
для индивидуальных подписчиков 71456
для предприятий и организаций 72151

Сдано в набор 15.10.2016 г.
Подписано в печать 21.11.2016 г.

ISSN 0031-2991

Пат. физиол. и экспер. тер.
2016. Том 60. № 4. 1—184

Перепечатка материалов и использование их в
любой форме, в том числе и в электронных СМИ,
возможны только с письменного разрешения из-
дателя.
За содержание рекламных публикаций
ответственность несет рекламодатель.

© ИП Иришкин Дмитрий Андреевич, 2016.

ISSN 0031-2991



9 770031 299001

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ»

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 1957 г.

Том 60, № 4, 2016

Октябрь—декабрь

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Б.Б. Мороз

Ю.В. Архипенко, Е.И. Асташкин, С.В. Грачев,
Н.С. Гурко (ответственный секретарь), Т.А. Гуськова,
И.С. Гущин (зам. главного редактора), А.В. Ефремов,
В.Б. Кошелев, Н.А. Крупина, А.А. Кубатиев,
П.Ф. Литвицкий, В.В. Новицкий,
Ю.А. Петрович, Г.В. Порядин,
В.К. Решетняк (зам. главного редактора)

Редакционный совет

Ю.В. Балякин (Москва), Ю.Ю. Бяловский (Рязань),
Ф. Дауни (США), В.Т. Долгих (Омск), А.М. Дыгай (Томск),
Д.А. Еникеев (Уфа), В.П. Куликов (Барнаул),
В.П. Михайлов (Ярославль), В.Г. Овсянников (Ростов-на-Дону),
С.Н. Орлов (Москва), Н.Н. Петрищев (Санкт-Петербург),
Л.А. Северьянова (Курск), С.А. Хачатрян (Ереван),
В. Шварц (Германия), А.П. Ястребов (Екатеринбург)

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-092

Горкун А.А.¹, Кожина К.В.¹, Зурина И.М.¹, Кошелева Н.В.¹, Сабурина И.Н.^{1,2}

Патофизиологические и молекулярные механизмы резорбции белков внеклеточного матрикса при старении кожи и пути их восстановления

¹ — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, Москва, Баррикадная ул, д. 2/1, стр. 1

Представлен краткий обзор наиболее изученных молекулярных механизмов, приводящих к старению кожи. В обзоре представлены механизмы клеточного старения, окислительного стресса, хронического воспаления, а также процессы синтеза и деградации белков внеклеточного матрикса. Также рассмотрены подходы к восстановлению структуры матрикса с помощью различных антивозрастных препаратов.

Ключевые слова: старение кожи; окислительный стресс; внеклеточный матрикс; вартонов студень.

Для цитирования: Горкун А.А., Кожина К.В., Зурина И.М., Кошелева Н.В., Сабурина И.Н. Патофизиологические и молекулярные механизмы резорбции белков внеклеточного матрикса при старении кожи и пути их восстановления. *Патологическая физиология и экспериментальная медицина*. 2016; 60(4): 128—133.

Для корреспонденции: Горкун Анастасия Алексеевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИОПП», e-mail: stgork@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи ранее не публиковались.

Поступила 19.04.2016

Gorkun A.A.¹, Kozhina K.V.¹, Zurina I.M.¹, Kosheleva N.V.¹, Saburina I.N.^{1,2}

Pathophysiological and molecular mechanisms of extracellular matrix protein resorption during skin aging, and the ways to their restoration

¹ — FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya st., 8

² — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 123995, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya st., 2/1

The article is a short review of the most studied molecular mechanisms leading to skin aging. It considers mechanisms of cellular aging, oxidative stress, development of chronic inflammation, as well as synthesis and degradation of extracellular matrix proteins. The review also contains examples of extracellular matrix restoration using cell and pharmacological technologies.

Keywords: skin aging, oxidative stress, extracellular matrix, Warton's jelly.

For citation: Gorkun A.A., Kozhina K.V., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Saburina I.N. 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, Russian Journal). 2016; 60 (4): 128—133. (in Russian).

For correspondence: Anastasiya A. Gorkun, PhD, Leading Researcher work Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya st., 8, e-mail: stgork@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Gorkun A.A., <http://orcid.org/0000-0001-5859-812X>

Kozhina K.V., FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», Ltd «Premier-Pharm»

Zurina I.M., <http://orcid.org/0000-0002-3275-0215>

Kosheleva N.V., <http://orcid.org/0000-0002-2665-4972>

Saburina I.N., <http://orcid.org/0000-0003-2014-2535>

Received 19.04.2016

Старение кожи является многофакторным патологическим процессом, обусловленным внешними (экзогенное старение) и внутренними (эндогенное или хронологическое старение) стимулирующими факторами. Основным внешним воздействием является влияние ультрафиолетового излучения (УФ) типа А и В, которое приводит к повышенной продукции активных форм кислорода (АФК), активирующих матричные металлопротеиназы (ММП) и подавляющих синтез нового коллагена. Фотостарение кожи приводит к утолщению и атрофии эпидермального слоя за счет накопления дезорганизованного коллагена и эластина, что сопровождается глубокими морщинами, пигментными пятнами, пожелтением кожи, сухостью, телеангиоэктазией, предопухоловыми поражениями, дряблостью кожи, атрофией, эластозом и актинической пурпурой [1]. Внутренние факторы включают три основных процесса:

- 1) снижение пролиферативной активности клеток кожи;
- 2) снижение синтеза внеклеточного матрикса;
- 3) увеличение экспрессии ферментов, резорбирующих внеклеточный матрикс [2].

Эндогенное старение кожи приводит к утоньшению слоя эпидермиса и появлению мелких морщинок, вялости овала лица и доброкачественных новообразований [3].

Однако старение кожи не является неким обособленным процессом, оно представляет собой результат развития различных патологических состояний, таких, как: хроническое воспаление, клеточное старение, повреждение клеточной и митохондриальной ДНК, окислительный стресс, накопление хромосомных aberrаций и точечных мутаций, а также изменение гормонального статуса организма [1]. Совокупность данных процессов и составляет основу патогенеза старения кожи.

Угнетение функциональной активности кожи тесно связано с клеточным старением. Ранее данный процесс рассматривали как необратимый механизм остановки клеточного цикла, который необходим для защиты организма от образования опухолей, но последние открытия показали, что «клеточное старение» также является неотъемлемым участником эмбриогенеза и репарации. Новые данные свидетельствуют о том, что клеточное старение представляет собой не статическую конечную точку, а ряд прогрессирующих фенотипически различных клеточных состояний, приобретенных после первоначальной остановки клеточного цикла в точке G1 и перехода клеток в стадию G0. Данный процесс может быть вызван как внутренними, так и внешними факторами и в некоторых случаях может быть обратимым [4].

В результате старения клетки оказываются способны только к ограниченному числу делений, после которого они достигают предела Хейфлика, когда клетки не могут под влиянием собственных митогенов перейти на стадию клеточного цикла S1 — синтеза ДНК. Это обусловлено снижением теломеразной активности [5] и супрессией генов, контролирующих клеточный цикл и синтез ДНК: протоонкогена *c-Fos*, белков с мотивом «спираль-петля-спираль» *Id 1* и *Id 2* и транскрипционных факторов семейства E2F [2]. При этом повышается экспрессия негативных регуляторов роста, включая ингибиторы циклин-зависимой протеинкиназы *p21* и *p16*. Изменения, наблюдаемые в стареющих фибробластах, связаны с увеличением экспрессии ИЛ1 и нейрорегулина — цитокина, подобного эпидермальному фактору роста [6].

В процессе клеточного старения клетки кожи постепенно накапливают множество повреждений и репликативных ошибок в структуре ДНК. Показано, что это приводит к снижению пролиферативной и синтезирующей активности дермальных фибробластов [7]. В результате накопления ошибок многие, но не все типы клеток приобретают устойчивость к определенным апоптотическим сигналам. Например, стареющие фибробласты человека могут противостоять индуцированному апоптозу, а эндотелиальные клетки — нет. Стареющие фибробласты человека резистентны к апоптозу, обусловленному отсутствием ростовых факторов и окислительным стрессом, но не к апоптозу, вызванному активацией рецептора смерти клеток *Fas*. Стареющие кератиноциты также становятся устойчивыми к апоптозу, тогда как количество клеток Лангерганса снижается на 50% к 80 годам жизни, а размер популяции меланоцитов снижается на 8—20% каждую декаду после 30 лет. Устойчивость к апоптозу может частично объяснить, почему стареющие клетки стабильны в культуре. Клеточное старение и апоптоз считаются защитными механизмами организма от новообразований, и в качестве триггера между этими механизмами выступает белок-супрессор опухолей — *p53*. Однако сигнальные пути и факторы, влияющие на переход клеток в то или иное состояние, остаются малоизученными [8].

Ведущую роль в патогенезе старения кожи, по мнению авторов многих исследований, играет окислительный стресс, который может быть обусловлен как внешними, так и внутренними факторами. При эндогенном старении его развитие чаще всего связывают со снижением активности антиоксидантных ферментов, включая *Cu,Zn-супероксиддисмутазу*, каталазу и глутатионпероксидазу [9]. При экзогенном или фотостарении, увеличение продукции супероксида вызвано переносом электрона с нескольких УФ-абсорбирующих хромофоров, таких, как НАДН,

НАДФН, триптофан, рибофлавин или транс-урокаиновая кислота, на молекулярный кислород [10, 11]. Супероксид под влиянием супероксиддисмутазы образует H_2O_2 , которая в присутствии переходных металлов, например, железа и меди, подвергается конверсии в высокореактивный гидроксильный радикал $HO\cdot$. Эти соединения способны активировать некоторые сигнальные белки: Raf, протеин-тирозин-фосфатазы (PTPases) и MEKK1.

В результате происходит повышение уровня экспрессии активирующего протеина 1 (AP-1), стимулирующего активность матричных металлопротеиназ 1, 3 и 9 (MMP1, 3, 9), что приводит к разрушению внеклеточного матрикса кожи. В то же время АФК снижают содержание фактора TGF- β 2, отвечающего за синтез нового коллагена. Таким образом, формируется дисбаланс белков внеклеточного матрикса [3]. В дополнение, воздействие УФ снижает синтез ростовых факторов и увеличивает экспрессию тромбоспондина-1 (TSP-1) — ингибитора ангиогенеза, что приводит к ухудшению кровоснабжения кожи и снижению репаративной активности клеток [12].

Под воздействием УФ-облучения и увеличения продукции АФК в коже развивается хроническое воспаление. В упрощенном виде, это связывают с повреждением ДНК и образованием тимидиновых димеров, активирующих нейроэндокринную систему, что приводит к иммуносупрессии и реализации нейроэндокринных медиаторов, таких как пептиды проопиомеланокортина — адренотропного гормона, бета-липотропного гормона и бета-эндорфина. В результате увеличивается синтез провоспалительных факторов в различных клетках кожи. АФК вступают в реакции перекисного окисления с фосфолипидами клеточных мембран. В результате реакций перекисного окисления липидов, а также активации фосфолипаз образуется избыточное количество арахидоновой кислоты, которая является предшественником провоспалительных эйкозаноидов — простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [13, 14]. Так, простагландин E2 (ПГЕ2) является основным медиатором развития эритемы при солнечном ожоге [15]. Ферментом, регулирующим синтез ПГЕ2 является индуцируемая форма циклооксигеназы — ЦОГ2, которая активируется под воздействием таких факторов как свет, факторы роста и цитокины [16]. Показано, что, в отличие от молодой, в стареющей коже УФ-излучение эффективнее стимулирует экспрессию ЦОГ2 и ПГЕ2, что делает ее более чувствительной к повреждающему воздействию и развитию фотостарения [17]. Провоспалительные факторы увеличивают проницаемость кровеносных сосудов, что приводит к инфильтрации и активации нейтрофилов и макрофагов в коже. Нейтрофилы продуцируют эластазы

и другие протеазы, например, катепсин G, которые вызывают реакцию воспаления и активируют матричные металлопротеиназы, вызывая аномальную деградацию внеклеточного матрикса и аккумуляцию нефункциональных матричных компонентов [18]. Воздействие УФ стимулирует в кератиноцитах синтез фактора некроза опухоли ФНО- α и интерлейкина 1 (ИЛ1). Разными авторами показано, что индукцию экспрессии ИЛ1 и ФНО- α в кератиноцитах обеспечивает транскрипционный фактор NF- κ B, который активируется в клетках под воздействием УФ-излучения. В дальнейшем активированные провоспалительные факторы дополнительно по принципу положительной обратной связи усиливают экспрессию NF- κ B [19, 20]. Далее в клетках кожи увеличивается продукция ИЛ 3, 6, 7, 10 и, под влиянием УФ излучения типа Б, ИЛ12. Также повышается секреция гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Из клеток кожи цитокины попадают в кровоток и могут стать причиной системного воспаления [18]. Подобную картину воспалительной реакции, приводящую к хроническому воспалению кожи и ее старению, можно наблюдать и без воздействия УФ — при различных патологиях процесса заживления ран [21]. Кроме провоспалительных цитокинов под воздействием УФ в кератиноцитах активируется секреция и других ростовых факторов, которые могут ингибировать эффекты УФ и защищать клетки кожи от его дальнейшего повреждающего воздействия. Это антагонист рецептора ИЛ1, α -меланоцит стимулирующий гормон (α -MSH), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), оксид азота (NO), основной фактор роста фибробластов (b-FGF), фактор роста нервов (NGF) и эндотелин-1 [18].

Описанные патофизиологические процессы приводят к дезорганизации внеклеточного матрикса, резорбции базальной мембраны, изменению соотношения коллагенов I, III и IV типов [22], и, как следствие, к нарушению нормальной физиологии кожи, снижению ее защитных свойств и развитию заболеваний. Это вызвано стимуляцией синтеза двух ключевых разрушающих матрикс ферментов — коллагеназы (MMP1) и стромолизина (MMP3), при одновременной супрессии их ингибиторов — TIMP 1 и TIMP 3, соответственно. Предполагается, что АФК и при эндогенном, и при экзогенном старении через ГТФ-связывающие белки, включая белки Ras, Gs и cdc42, могут стимулировать MAPK (митоген активирующие протеинкиназы) сигнальный путь, активируя три MAP киназы — p38, JNK и ERK. Они, в свою очередь, индуцируют экспрессию транскрипционных факторов, как, например, C-Jun и c-Fos, входящих в состав транскрипционного комплекса

AP-1, ингибирующего действие TGF- β и стимулирующего MMP 1, 3 и 9 [2, 12]. Усиление деградации внеклеточного матрикса происходит через активацию транскрипционного фактора NF- κ B [12].

TGF- β через Smad белки контролирует активацию генов COL1A1 и COL3A1, запускающих синтез проколлагенов 1 и 3 [23]. Соответственно, ингибирование TGF- β сигнального пути приводит к блокаде образования нового коллагена. Однако, как показали недавние исследования, не только снижение экспрессии TGF- β может стать причиной угнетения синтеза коллагена. Под влиянием уменьшения в размерах и механической силы натяжения фибробластов, снижается количество рецепторов к TGF- β на мембране клеток, что также приводит к снижению синтеза коллагена [24]. Это согласуется с выводами более ранних работ и обзоров о том, что деградация внеклеточного матрикса кожи не имеет линейной зависимости от внешнего воздействия ультрафиолета, и функциональное состояние фибробластов зависит, в первую очередь, от механической стимуляции, оказываемой внеклеточным матриксом. Следовательно, резорбция и дезорганизованная укладка белков ВКМ приводят к снижению синтеза необходимых для поддержания гомеостаза кожи цитокинов и стимулируют ее старение [25]. В отличие от синтеза коллагенов I и III типа, который контролируется через семейство Smad белков и TGF- β , продукция коллагена IV и ламинина индуцируется через Akt/PKB сигнальный путь и NF- κ B систему [26]. Снижение количества коллагена IV типа в базальной мембране начинается после 35 лет, и ранее этот процесс считался необратимым [27]. Последние исследования показали, что малая некодирующая микроРНК — miR-29 способна оказывать влияние на уровень экспрессии коллагена IV. В своей работе на линии быстро стареющих мышей авторы обнаружили, что увеличение экспрессии miR-29 ведет к подавлению синтеза коллагена IV типа как *in vitro*, так и *in vivo* и предположили, что именно этот фактор отвечает за уменьшение количества сетевидного коллагена с возрастом [28].

Основываясь на данных о вышеописанных механизмах были разработаны препараты, применяемые на различных этапах старения кожи. В качестве профилактических препаратов наиболее распространены УФ-А- и УФ-В-протекторы и препараты, содержащие антиоксиданты. Антиоксиданты могут быть как энзимными, так и неэнзимными. К неэнзимным относят — аскорбиновую кислоту, коэнзим Q10, витамин Е, никотинамид и β -каротин. Также антиоксидантную и противовоспалительную активность могут проявлять витамин С и полифенолы. Препараты ретиноидного ряда предотвращают деградацию коллагена за счет ингибирования ядерного транскрипционного фактора

AP-1. Также возможна гормональная терапия, но результаты клинических исследований противоречивы, поэтому данный тип лечения требует исключительно индивидуального подхода и строгого контроля [12].

При обширных повреждениях кожи и поздних стадиях разрушения внеклеточного матрикса, наибольшего эффекта можно добиться с помощью цитокинов и ростовых факторов. Несколько пилотных клинических исследований, проведенных за последнюю декаду, показали положительный эффект местного применения факторов роста на омоложение кожи и исчезновение признаков и симптомов старения кожи [29]. Однако применение одиночных факторов роста представляется малоэффективным, так как *in vivo* в поддержании нормального функционирования фибробластов и их микроокружения задействовано множество различных сигнальных каскадов, активируемых разными лигандами. При этом важно еще и соотношение этих цитокинов: оно должно быть максимально приближено к условиям *in vivo*.

Сегодня биотехнологии открывают путь к применению широкого спектра эффективных и инновационных косметических активных веществ, способных к восстановлению синтеза и нормальной ориентации белков ВКМ. В качестве источника природных цитокинов может выступить вартонов студень пупочного канатика человека, который состоит преимущественно из гиалуроновой кислоты, коллагенов I и IV типов, а также содержит множество цитокинов и факторов роста, стимулирующих синтез белков ВКМ [30]. Было показано, что добавление экстракта пупочного канатика человека в культуральную среду усиливало продукцию фибробластами коллагена I типа, экспрессию кератиноцитами факторов роста TGF- β , bFGF, IGF и других, а в меланоцитах индуцировало экспрессию тирозинкиназы, увеличивающей количество меланина [31]. В другом исследовании добавление среды, кондиционированной мультипотентными мезенхимными стромальными клетками (ММСК) вартонова студня, привело к увеличению в культуре фибробластов экспрессии генов, вовлеченных в реэпителизацию при повреждении кожи (TGF β 2), а также неоваскуляризацию (индуцируемый гипоксией фактор — HIF1 α) и пролиферацию фибробластов (ингибитор-1 активатора плазминогена) [32]. Однако массовое производство данных экстрактов и их применение в клинической практике неперспективно, так как каждый образец нуждается в тщательной проверке биологической безопасности. Поэтому количество исследований в этой области малочисленно.

Большой интерес вызывают синтетические олигопептиды, разработанные на основе природных аналогов. Биологически активные пептиды играют важную роль во многих процессах, имеющих отношение

к уходу за кожей, таких, как модуляция пролиферации и миграции клеток, воспаление, ангиогенез, меланогенез и синтез белков внеклеточного матрикса. Кроме того, пептиды в основном состоят из L-аминокислот, которые в общем случае не являются иммунными и легко утилизируются организмом. В настоящее время фармацевтическая индустрия выпускает множество пептидов, направленных на регуляцию различных патологических процессов в коже: УФ-протекцию, воспаление, аутоиммунную реакцию и т.д. [33]. Одними из наиболее перспективных препаратов в последние годы рассматриваются искусственно синтезированные олигопептиды. Например, олигопептид p199 (sh-oligopeptide 72), который, по описанию авторов, был разработан на основе белков вартонова студня, является их аналогом и может быть использован в составе омолаживающего препарата. Пептид состоит из 72 аминокислот, его молекулярная масса составляет 8,4 кДа. Было показано, что данный олигопептид стимулирует пролиферацию фибробластов и стволовых клеток кожи, а также увеличивает количество волокон ВКМ в дерме [34, 35]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что добавление p199 в культуральную среду к стареющим фибробластам активизирует синтез определенных белков ВКМ, характерных для молодой кожи — коллагена IV типа и фибронектина [36, 37]. При этом уровень экспрессии коллагена IV типа строго увеличивался с повышением концентрации олигопептида. Также, на модели повреждения монослоя, было установлено, что олигопептид способен увеличить скорость заживления раневой поверхности за счет стимуляции миграции клеток. Добавление олигопептида к 3D культуре стареющих фибробластов стимулировало образование сфероидов, что свидетельствует о восстановлении мезенхимо-эпителиальной пластичности клеток за счет восстановленной способности синтезировать компоненты внеклеточного матрикса (фибронектин и коллагены) в достаточном для установления межклеточных контактов количестве [38].

Процесс старения кожи является совокупностью различных патофизиологических состояний организма человека и, несомненно, требует системного подхода для его изучения и коррекции. Накопление ассоциированных со старением заболеваний усиливает и развивает угнетение всех функций организма. Кожа человека одной из первых начинает терять свою биологическую активность вследствие разрушения ВКМ и дезорганизации системы органа. Основным подходом к восстановлению гомеостаза кожи является подавление процессов хронического воспаления и окислительного стресса. Однако данный подход является недостаточным, так как для формирования правильной архитектуры и поддержания функциональности кожи

требуется быстрый синтез нового материала ВКМ. Поэтому наиболее перспективным путем развития антивозрастных препаратов представляется разработка синтетических олигопептидов, способных активировать сразу несколько сигнальных каскадов, под тщательным контролем их биологической активности на клеточных моделях.

References

1. Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1119: 40-50.
2. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech. Ageing Dev.* 2002; 123(7): 801-10.
3. Helfrich Y.R., Sachs D.L., Voorhees J.J. Overview of skin aging and photoaging. *Dermatol. Nurs.* 2008; 20(3): 177-83.
4. van Deursen J. M. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* 2014; 509(7501): 439-46.
5. Gragnani, A., Mac Cornick, S., Chominski, V., de Noronha, S. M. R., de Noronha, S.A.A.C., & Ferreira, L.M. Review of major theories of skin aging. *Advances in Aging Research.* 2014; Vol. 3: 265-84.
6. Zouboulis C. C., Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in dermatology.* 2011; 29 (1): 3-14.
7. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52(9): 24-35.
8. Campisi J., di Fagagna F. A. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2007; 8(9): 729-40.
9. Kohen R., Gati I. Skin low molecular weight antioxidants and their role in aging and in oxidative stress. *Toxicology.* 2000; Vol. 148: 159-67.
10. Slominski A., Tobin D.J., Shibahara S., Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol. Rev.* 2004; 84(4): 1155-228.
11. Rittie L., Fisher G.J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing research reviews.* 2002; 1(4): 705-20.
12. Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M., Szeimies R.M. Skin ageing. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(8): 873-84.
13. Matsumura Y., Ananthaswamy H.N. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicology and applied pharmacology.* 2004; 195(3): 298-308.
14. Hruza L. L., Pentland A. P. Mechanisms of UV-induced inflammation. *Journal of Investigative Dermatology.* 1993; 100(1): 35-41.
15. Gilchrist B.A., Soter N.A., Stoff J.S., Mihm M.C. The human sunburn reaction: histologic and biochemical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1981; 5(4): 411-22.
16. Smith W.L., Meade E.A., Dwitt D.L. Pharmacology of Prostaglandin Endoperoxide Synthase Isozymes?1 and?2a. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1994; 714(1): 136-42.
17. Seo J.Y., Kim E.K., Lee S.H., Park K.C., Kim K.H., Eun H.C., Chung J.H. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 by UV in aged human skin in vivo. *Mechanisms of ageing and development.* 2003; 124(8): 903-10.

18. Pillai S., Oresajo C., Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation — a review. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2005; 27(1): 17-34.
19. Tanaka K., Asamitsu K., Uranishi H., Iddamalgon A., Ito K., Kojima H., Okamoto T. Protecting skin photoaging by NF- κ B inhibitor. *Current drug metabolism.* 2010; 11(5): 431-35.
20. Tanaka K., Hasegawa J., Asamitsu K., Okamoto T. Prevention of the ultraviolet B-mediated skin photoaging by a nuclear factor κ B inhibitor, parthenolide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2005; 315(2): 624-30.
21. Eming S.A., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(265): 6. Available at: <http://stm.sciencemag.org/content/6/265/265sr6>
22. Cheng W., Yan-hua R., Fang-gang N., & Guo-an Z. The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury. *African Journal of Biotechnology.* 2013; 10(13): 2524-9.
23. Verrecchia F., Mauviel A. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad pathway: role in extracellular matrix gene expression and regulation. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 118(2): 211-5.
24. Fisher G.J., Shao Y., He T., Qin Z., Perry D., Voorhees J.J., Quan T. Reduction of fibroblast size/mechanical force down-regulates TGF- β type II receptor: implications for human skin aging. *Aging Cell.* 2016; 15(1): 67-76.
25. Varani J., Dame M.K., Rittie L., Fligiel S.E., Kang S., Fisher G.J., Voorhees J.J. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am. J. Pathol.* 2006; 168(6): 1861-8.
26. Li X., Talts U., Talts J.F., Arman E., Ekblom P., Lonnai P. Akt PKB regulates laminin and collagen IV isotypes of the basement membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98(25): 14416-21.
27. Vazquez F., Palacios S., Aleman N., Guerrero F. Changes of the basement membrane and type IV collagen in human skin during aging. *Maturitas.* 1996; 25(3): 209-15.
28. Takahashi M., Eda A., Fukushima T., Hohjoh H. Reduction of type IV collagen by upregulated miR-29 in normal elderly mouse and klotho-deficient, senescence-model mouse. *PloS one.* 2012; 7(11): P. e48974.
29. Mehta R. C., Fitzpatrick R. E. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatologic therapy.* 2007; 20(5): 350-9.
30. Sobolewski K., Malkowski A., Bankowski E., Jaworski S. Wharton's jelly as a reservoir of peptide growth factors. *Placenta.* 2005; Vol.26: 747-52.
31. Van Pham P., Dang L.T., Dinh U.T., Truong H.T., Huynh B.N., Van Le D., Phan N.K. In vitro evaluation of the effects of human umbilical cord extracts on human fibroblasts, keratinocytes, and melanocytes. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2014; 50(4): 321-30.
32. Arno A. I., Amini-Nik S., Blit P.H., Al-Shehab M., Belo C., Herer E., Tien C.H., Jeschke M.G. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells promote skin wound healing through paracrine signaling. *Stem cell research & therapy.* 2014; 5(1): 1.
33. Zhang L., Falla T. J. Cosmeceuticals and peptides. *Clinics in dermatology.* 2009; 27(5): 485-94.
34. Yutskovskaya Ya.A., Danilova A.A. The therapy of the skin with hallmarks of chronological aging using Meso-Wharton P199 drug. Clinical case. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya.* 2014; 3: 337-496. (in Russian)
35. Petrikovskiy B. Cell renewal of the skin as a result of peptide regulation of intrinsic stem cells activity. *Esteticheskaya meditsina.* 2012; 2: 283-93. (in Russian)
36. Kozhina K.V., Volkova E.N., Saburina I.N., Morozov S.G., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Gorkun A.A., Grigor'eva A.A. The study of the influence of peptide bioregulators on age-related changes in skin culture models in 3D-format. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2016; 19(1): 58-63. (in Russian)
37. Kozhina K.V., Volkova E.N., Saburina I.N., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Gorkun A.A. Skin rejuvenation in 3D format. *In"ektsionnye metody v kosmetologii.* 2015; (4): 40-7. (in Russian)
38. Kozhina K.V., Saburina I.N., Gorkun A.A., Zurina I.M., Kosheleva N.V., Volkova E.N., Morozov S.G. Comparative study of p199 effect on 2D and 3D cultures of human dermal fibroblasts. *Patogenez.* 2015; 435-41. (in Russian)

Сведения об авторах:

Кожина Кристина Витальевна, науч. сотр. лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ НИИОПП, врач дерматолог-косметолог, сертифицированный тренер ООО «Премьер-Фарм»

Зурина Ирина Михайловна, мл. науч. сотр. лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ НИИОПП

Коселева Настасья Владимировна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ НИИОПП

Сабурина Ирина Николаевна, доктор биол. наук, проф. каф. общей патологии и патофизиологии, зав. лабораторией клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ НИИОПП