

ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

**Борzych
Ольга
Борисовна**

д.м.н., врач-косметолог, дерматолог, пластический хирург, клиника пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт», Воронеж



Наиважнейшая функция кожи защитная. Кожа является барьером между внешней средой и внутренними органами: она защищает организм от потери влаги, заражения микроорганизмами, от внешних загрязнителей, обеспечивает постоянство температуры внутренней среды организма. Однако, кроме защитной функции, кожа имеет и социальную функцию – внешний вид может влиять на социальное поведение и репродуктивный статус [1]. В дополнение к этому кожа является самым большим видимым органом человека. И несмотря на то что старение происходит во всех органах, наиболее явные его признаки пациенты отмечают впервые именно на коже. Именно поэтому при старении пациенты обращают особое внимание на инволюционные изменения кожи и обращаются к врачам – косметологам и пластическим хирургам с целью омоложения.

Патогенетические аспекты внешнего и внутреннего старения кожи

Старение кожи обусловлено действием внутренних и внешних факторов [2]. В результате действия эндогенных факторов кожа истончается, повышается ее сухость, появляются мелкие морщины, происходит постепенная атрофия. При действии экзогенных факторов старения возникают грубые морщины,

идет потеря эластичности, повышение дряблости и шероховатости поверхности. Как правило, кожа подвергается одновременно воздействию внешних и внутренних факторов, однако в зависимости от преимущественного влияния тех или других признаки одного из типов старения могут преобладать. Для выбора наиболее эффективного метода коррекции необходимо понимать патогенетические механизмы изменения кожи при старении и действия препаратов, применяемых для терапии ее инволюционных изменений.

При действии эндогенных факторов (метаболических или генетических) в коже происходят физиологические изменения в хронологическом порядке. Наиболее заметные гистологические изменения происходят в базальном слое клеток эпидермиса и выражаются снижением пролиферации. В результате эпидермис становится тоньше, уменьшается площадь контакта между эпидермисом и дермой (уменьшается площадь обмена для обеспечения эпидермиса питательными веществами). Снижается пролиферативная способность всех клеток – происходит клеточное старение с увеличением экспрессии маркера старения SA-β-галактозидазы. Также в дерме при старении отмечено снижение содержания тучных клеток и фибробластов, наличие более разреженных коллагеновых и эластических волокон. Снижение синтеза проколлагена I типа в стареющей коже обусловлено подавлением сигналов TGF-β/Smad и связанного с ним фактора роста соединительной ткани, который счита-

ется регулятором экспрессии коллагена. Кроме дегенерации коллагеновых волокон в коже происходит также снижение эластина, фибриллина и олигосахаридов (снижается способность удерживать воду).

Действию экзогенных факторов наиболее подвержены открытые участки кожи. Среди экзогенных факторов 80% приходится на УФ-облучение. В противоположность к проявлениям эндогенного старения при экзогенном старении эпидермис утолщается из-за нарушения деградации десмосом корнеоцитов. В роговом слое происходит повышение маркера дифференцировки инволюкина (нарушение дифференцировки эпидермальных кератиноцитов). В базальных клетках значительно снижена экспрессия белка клеточной поверхности $\beta 1$ -интегрина (один из маркеров стволовых клеток эпидермиса, взаимодействующих с белками внеклеточного матрикса), что свидетельствует о нарушении их пролиферации. Под действием УФ-облучения в кератиноцитах снижается экспрессия коллагена VII типа (связующее звено между волокнами дермы и эпидермисом). В результате ослабляется связь эпидермис-дерма, что способствует образованию морщин. Также при фотостарении в коже уменьшается количество коллагена I типа (за счет повышенной его деградации). В дерме идет накопление аномальной эластической ткани (солнечный эластоз): УФ-облучение повышает экспрессию эластина, затем происходит неполный эластолиз с отложением укороченных эластических волокон. Также при старении снижается функция микроциркуляторного русла: снижение ангиогенной способности, аномальная экспрессия молекул адгезии и нарушение сосудорасширяющей функции.

Независимо от типа старения типичными клиническими признаками старения кожи являются снижение эластичности и морщины, образующиеся в результате прогрессирующей атрофии кожи. Один из механизмов прогрессирующей атрофии – уменьшение количества внеклеточного матрикса кожи, в частности коллагена [2]. В стареющей коже происходят количественные и структурные изменения коллагеновых волокон [3, 4]. Так, коллагеновые

волокна молодой кожи имеют плотную упаковку, хорошо организованные неповрежденные коллагеновые фибриллы, а коллагеновые волокна стареющей кожи фрагментированы и распределены неравномерно. В исследованиях показано изменение соотношения коллагеновых волокон I и III типов в сторону увеличения относительного количества коллагена I типа, а также увеличение диаметра коллагенового волокна [5].

Кроме этого, при старении увеличивается активность матриксных металлопротеаз (постепенно при хроностарении и скачкообразно после УФ-облучения). Активные формы кислорода, которые накапливаются при старении, ингибируют сигнальный путь TGF- β , который регулирует гены внеклеточного матрикса кожи [6]. TGF- β играет центральную роль в биосинтезе компонентов внеклеточного матрикса [7]. В фибробластах кожи человека этот фактор контролирует гомеостаз коллагена (регулирует синтез и деградацию). Клеточное действие осуществляется через его связывание с комплексом рецепторов на клеточной поверхности (TGF- β типа I и TGF- β типа II). Такое связывание активирует факторы транскрипции, активированные комплексы перемещаются в ядро и запускают экспрессию генов-мишеней [8].

Изменение внеклеточного матрикса кожи также оказывает влияние на фибробласты [9, 10]. В молодой коже фибробласты прикрепляются к неповрежденной сети внеклеточного матрикса, который в большей степени состоит из коллагеновых волокон I типа. Фибробласты прикрепляются к коллагеновым волокнам через трансмембранные интегриновые рецепторы. Взаимодействие интегринов с внеклеточным матриксом кожи запускает образование адгезионных комплексов, которые соединяют внеклеточный матрикс с внутриклеточным актиновым цитоскелетом. Механизм актинового цитоскелета генерирует механические силы, определяющие форму клетки, что влияет на функцию фибробластов [11]. Такое сцепление фибробластов позволяет поддерживать удлиненную форму – молодой фенотип фибробластов (пролиферативно и синтетически активный) [12]. В стареющей коже прикрепление фиб-

робластов нарушается из-за деградации внеклеточного матрикса, что приводит к уменьшению длины и уменьшению натяжения фибробластов – стареющий фенотип фибробластов [13]. Уменьшение длины коррелирует со снижением выработки всех компонентов внеклеточного матрикса, повышает уровень металлопротеаз, а также может увеличить выработку активных форм кислорода в митохондриях [14]. В экспериментах фибробласты в состарившейся коже восстанавливали внешний вид и функции при контакте с неповрежденным внеклеточным матриксом [15, 16]. Кроме коллагеновых волокон процессам старения подвержены и другие компоненты внеклеточного матрикса кожи: эластические волокна, гликозаминогликаны, фибриллины, фибулины, протеоглики и др. [17, 18].

Существует множество молекулярных механизмов старения: окислительный стресс, накопление повреждений ДНК, укорочение теломер, нарушение регуляции микроРНК, накопление конечных продуктов гликации, генетические мутации, хроническое воспаление [19]. Исходя из этого, предложены разные подходы к коррекции старения: использование антиоксидантов, лечение стволовыми клетками, применение ретиноидов, заместительной гормональной терапии, модификации теломер, изменение образа жизни (в частности, питания), снижение активности хронического воспаления.

Однако в рамках эстетического лечения кожи нас в большей степени интересуют инъекционные методы воздействия на дерму. С целью омоложения внутридермально могут быть использованы разные методики, включая инъекции гиалуроновой кислоты, аминокислот, аутологической плазмы человека, коллагена и других компонентов. Ряд авторов выделяют стратегию восстановления синтетических способностей фибробластов за счет усиления структурной поддержки внеклеточного матрикса кожи [20]. Такое усиление структурной поддержки возможно при инъекции в дерму активного коллагена, который, по сути, служит временной 3D-матрицей, замещающей собственными коллагеновыми волокнами по мере резорбции [21, 22].

Применение препаратов на основе коллагена в лечении инволюционных изменений кожи

В настоящее время для лечения инволюционных изменений кожи применяются разные типы препаратов коллагена: на основе ретикулированного коллагена, на основе нативного коллагена (с сохранением третичной структуры молекулы), на основе гидролизованного коллагена и пептидов коллагена. Препараты на основе ретикулированного коллагена применяются с целью филлинга и коллагеностимуляции, имплантируются на уровне подкожно-жировой клетчатки (или под круговую мышцу глаза) и имеют опосредованное влияние на улучшение состояния дермы [23]. Остальные виды препаратов, как правило, инъецируют на уровень дермы и оказывают прямое действие на внутридермальные процессы. При этом необходимо понимать, что препарат на основе нативного коллагена по мере деградации введенного материала будет проявлять также действие гидролизованного коллагена и пептидов коллагена.

Отличительной особенностью препаратов на основе нативного коллагена является сохранная третичная структура его молекулы. Молекула коллагена обладает свойством универсальности (практически одинаковая последовательность аминокислотных остатков у разных млекопитающих), а также способна к самоорганизации (возможность самостоятельного восстановления третичной структуры в месте введения) [24]. Способность к самоорганизации проявляется в том, что при гидратации и создании физиологических условий молекула коллагена восстанавливает свою третичную структуру (3D-организацию в пространстве). Таким образом, нативный коллаген при введении в дерму временно восстанавливает структуру поврежденного при старении внеклеточного матрикса кожи, обеспечивая дополнительные места крепления для фибробластов. Происходит локализованное увеличение механических воздействий

(с удлинением/растяжением фибробластов), которое опосредуется усилением регуляции рецептора TGF- β II типа и фактора роста соединительной ткани. Усиленная механическая поддержка внеклеточного матрикса также стимулирует пролиферацию фибробластов, расширяет сосудистую сеть и увеличивает толщину эпидермиса.

Различными исследованиями показано действие нативного коллагена именно на сниженную активность фибробластов. Еще в 2011 г. Sun H.N. с соавт. изучили влияние коллагена I типа на самообновление внеклеточного матрикса кожи и связанные с ним сигнальные пути. Так, обработка коллагеном I типа связывала $\alpha 2\beta 1$ -интегрин, рецептор 1-го домена дискоидина и стимулировала внутриклеточные пути. В результате было отмечено увеличение индексов пролиферации и маркеров недифференцировки. Эти результаты показывают, что коллаген I типа стимулирует самообновление внеклеточного матрикса кожи [25].

В 2015 г. Chang B.S. и соавт. показали, что коллагеновый комплекс (на основе нативного коллагена) оказывает положительное влияние на омоложение и перепрограммирование фибробластов (полученных от взрослых мышей). Фибробласты, культивируемые с коллагеновыми комплексами (в течение пяти пассажей), демонстрировали более молодое состояние, имели более высокую пролиферативную скорость и показывали снижение спонтанной гибели клеток. Было отмечено деметилирование в промоторных областях генов, связанных с клеточным циклом в фибробластах, культивируемых в присутствии коллагеновых комплексов. Тем самым эти фибробласты проявляли повышенную пролиферацию со снижением признаков старения. Исследование показало, что процесс омоложения был опосредован $\alpha 2\beta 1$ -интегринзависимым *bmi-1* путем [26].

В другом исследовании (Lombardi F. с соавт., 2020) было продемонстрировано действие микронизированного коллагена на клеточную линию фибробластов мыши. Была показана возможность миодифференцировки фибробластов. В исследовании происходило повышение уровня коллагенов I и III типов параллельно со сверхэкспрессией

важнейших белков, участвующих в биосинтезе и созревании белков, а также в неоколлагенезе: пролил-4-гидроксилазы и белков теплового шока. Была выявлена реорганизация цитоскелета фибробластов и увеличение экспрессии α -гладкомышечного актина (α -SMA). В клетке присутствовали признаки активного белкового синтеза – увеличение шероховатости эндоплазматического ретикулума [27].

В экспериментальном исследовании на крысах после трехкратного интрадермального введения коллагена 7% (Коллост гель 7%) было отмечено повышение синтетической и пролиферативной активности фибробластов. Так, в сыворотке крови животных увеличивалась концентрация IGF-1 (с 7-х суток) и TGF- β 1 (с начала эксперимента). IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) и TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста- β 1) относятся к сигнальным цитокинам, действие которых связано с пролиферацией и ростом клеток. Отражением усиления пролиферативных процессов было выявление цитокина Ki-67 с пиком активности на 7-е сутки после введения коллагена. Усиление экспрессии фактора роста FGF-1 (оказывающего модулирующее влияние на пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток) начиналось с 4-х суток с максимумом на 7-е и 21-е сутки. Кроме того, в коже животных было выявлено повышение уровня компонентов внеклеточного матрикса (в том числе гиалуронана, протеогликанов и коллагена). При гистологическом исследовании было отмечено на 4-е сутки увеличение количества макрофагов, которые резорбировали введенный коллаген, и веретенообразных фибробластов (молодой фенотип) в зоне введения препарата. На 7-е сутки была обнаружена четко визуализируемая новообразованная полоска грануляционной ткани с признаками пролиферации фибробластов (в верхнем слое сосочковой дермы), в сетчатом слое дермы между «старыми» коллагеновыми волокнами были обнаружены новообразованные коллагеновые волокна III типа. На 21-е сутки отмечен переход коллагеновых волокон III типа в I тип, формировались утолщенные пучки коллагеновых волокон, новообразованные мелкокалиберные капилляры в

сосочковом слое дермы. На 37-е сутки признаков введенного препарата отмечено не было, кожа была характерной морфологии, со зрелыми коллагеновыми волокнами. Между волокнами коллагена отмечено наличие мелкокалиберных капилляров, удлинненных фибробластов и гистиоцитов. Авторы сделали вывод о том, что продукты распада коллагеновых волокон стимулируют регенерацию ткани и макрофагальную активность, что, в свою очередь, повышает выделение факторов миграции фибробластов, ростовых факторов и факторов ангиогенеза [28–32].

В исследовании у пациентов с преждевременным старением кожи после интрадермального трехкратного введения нативного коллагена 7% (Коллост гель 7%) в сравнении с группой плацебо и группой, которой вводилась гиалуроновая кислота 1,8%, была отмечена статистически значимо большая удовлетворенность результатами процедуры (по шкале PAIS), что соответствовало оценке результата врачом (по шкале GAIS). Также статистически достоверная разница была получена по динамике изменения толщины кожи после коллагенотерапии в сравнении с толщиной до проведения исследования, а также в сравнении с изменениями после плацебо и гиалуроновой кислоты. При гистологическом исследовании отмечено повышение активности неоколлагенеза (увеличение коллагеновых волокон III типа) и «нормализация» архитектоники кожи: увеличение толщины сосочкового и сетчатого слоев дермы, увеличение уровня гликозаминогликанов, восстановление классического строения коллагеновых волокон, уменьшение интенсивности ороговения чешуек эпидермиса [33, 34].

Препараты на основе гидролизата и пептидов коллагена представляют собой фрагменты молекулы, которые образуются в процессе производства препарата. В исследованиях также показано положительное влияние гидролизатов коллагена на клинические признаки фото- и эндогенного старения. Однако в экспериментальной модели клинический эффект был связан не с клеточной пролиферацией, а с модуляцией клеточного метаболизма. В исследовании показано увеличение проколлагена I типа и коллагена I типа, а

также ингибирование матриксной металлопротеиназы 1-го и 2-го типов [35].

Некоторые авторы говорят об антиоксидантной функции гидролизованного коллагена. Его антиоксидантные свойства обусловлены размером молекулы (чем меньше молекулярная масса пептида, тем больше его способность отдавать электрон или водород для стабилизации радикалов), а также наличием гидрофобных аминокислот, имеющих антиоксидантные свойства [36].

Препарат COLLOST® micro

В августе 2021 г. компания «БиоФАРМАХОЛДИНГ» представила инновационный препарат COLLOST® micro (РУ РЗН 2021/15044), сочетающий в себе последние достижения компании в области терапии физиологической и патологической атрофии кожи.

COLLOST® micro – препарат на основе нативного коллагена, полученного по технологии PoliONICol® и микроструктуризированного по уникальной запатентованной технологии многостадийного измельчения – MICRONONIC®. Благодаря технологии PoliONICol®, обеспечивающей элиминирование риска возникновения аллергических реакций и увеличение числа отрицательно заряженных функциональных групп, препарат COLLOST® micro обладает свойством эффективной гидратации кожи [37]. В результате сочетания нескольких типов размола в процессе технологии MICRONONIC® образуется продукт, содержащий микроразмерные частицы препарата, обогащенного биомиметическими волокнами коллагена, что обеспечивает регенерацию и неоколлагенез ткани (рис. 1). Волокна коллагена в препарате COLLOST® micro после его гидратации и введения в дерму контактируют

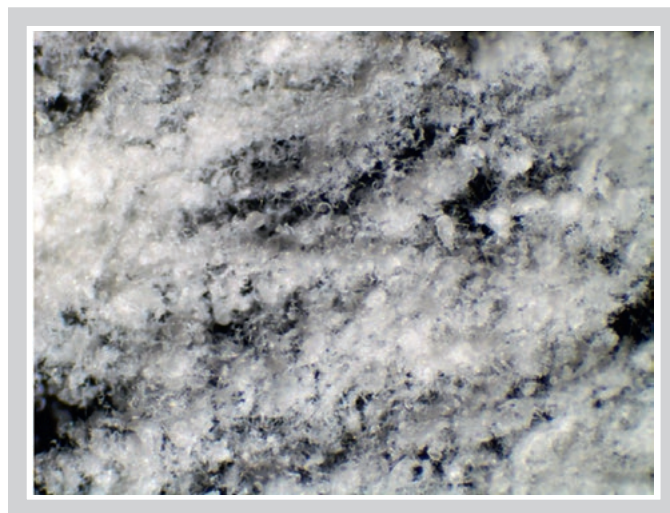


Рис. 1. COLLOST® micro, стереомикроскопия

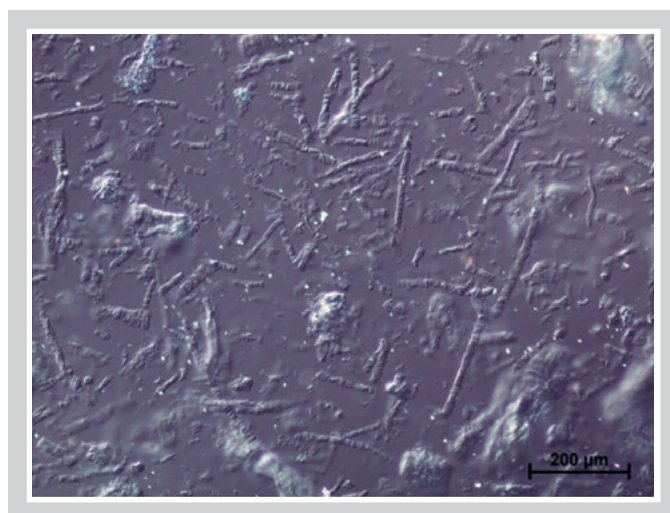


Рис. 2. COLLOST® micro после гидратации, дифференциально-интерференционный контраст

с фибробластами и активизируют их (рис. 2) [38].

Отличительные особенности препарата COLLOST® micro:

1) уникальная волокнистая структура материала (материал обогащен биомиметическими волокнистыми частицами). При гидратации микроволокон коллагена формируют связано-дисперсную систему, воспроизводящую структуру внеклеточного матрикса. Это создает благоприятные условия для фибробластов, что служит индуктором «биосигналинга» и запускает собственные процессы регенерации и ремоделирования;

2) увеличенное количество отрицательно заряженных функциональных групп приводит к привлечению молекул воды и способствует эффективной гидратации, но при этом не вызывает отеков, в том числе в периорбитальной области;

3) препарат COLLOST® micro имеет самую высокую концентрацию коллагена среди аналогов – 150 мг;

4) возможность индивидуального подхода к каждому пациенту (за счет выбора компонентов для гидратации). Перед применением препарат гидратируют при помощи физиологического раствора хлорида натрия, аутологичной плазмы крови пациента или стерильными препаратами аминокислот, микроэлементов и других компонентов для внутрикожного введения;

5) после применения препарата COLLOST® micro улучшается трофика тканей, значительно увеличивается тургор кожи, активизируется микроциркуляция лимфы, снижаются проявления купероза, улучшается текстура кожи.

И в заключение

Ключевые события, с точки зрения патогенеза, при экзогенном и эндогенном старении кожи заключаются в изменении строения внеклеточного матрикса. При этом снижается скорость обмена коллагеновых волокон за счет их качественных изменений. В процессе старения коллагеновые волокна утолщаются и фрагментируются. Такое изменение внеклеточного матрикса в свою очередь влияет на клеточный компонент кожи. Фибробласты, которым для осуществления синтетической и пролиферативной функции необходимо растяжение, меняют свою форму при старении внеклеточного матрикса. Так, в молодой коже фибробласты имеют достаточное число креплений к полноценным коллагеновым волокнам и вытянутую форму (молодой фенотип, синтетически и пролиферативно активный). При наличии фрагментированных волокон коллагена во внеклеточном матриксе фибробласты теряют контакты с волокнами коллагена, становятся меньших размеров и более округлые (стареющий фенотип, синтетически и пролиферативно менее

активный). Таким образом, реализуется порочный круг: качественное и количественное изменения внеклеточного матрикса меняют морфофункциональные характеристики фибробластов, что в свою очередь еще больше нарушает структуру внеклеточного матрикса.

Патогенетически обоснованно «разорвать» порочный круг могут внутридермальные инъекции нативного коллагена. Введенный препарат временно восстанавливает структуру внеклеточного матрикса. За счет наличия дополнительных мест крепления фибробластов последние растягиваются и становятся функционально более активными. Функционально активные фибробласты в результате осуществления своей синтетической и пролиферативной активности восстанавливают внеклеточный матрикс кожи, замещая деградирующий препарат. В процессе деградации введенного коллагена его продукты распада также обладают дополнительным воздействием на регенерацию и восполнение аминокислотного дефицита.

COLLOST® micro – инновационный препарат микроструктурированного коллагена, созданный на основе более чем двадцатилетнего опыта компании в области разработки и производства коллагеновых препаратов. Он воссоздает структуру внеклеточного матрикса при внутридермальном введении, обеспечивает гидратацию, восстанавливает собственные процессы регенерации и ремоделирования кожи. ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Zhang S., Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside // *Cell Transplant.* 2018. – 27(5). – P. 729–738. doi: 10.1177/0963689717725755.
- [2] Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y., Na J.I., Huh C.H., Choi H.R., Park K.C. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches // *Int J Mol Sci.* – 2019. – 20(9). – 2126. doi: 10.3390/ijms20092126.
- [3] Fisher G.J., Varani J., Voorhees J.J. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications // *Arch Dermatol.* – 2008. – 144(5). – P. 666–72. doi: 10.1001/archderm.144.5.666.
- [4] Kehlet S.N., Willumsen N., Armbrecht G., Dietzel R., Brix S., Henriksen K., Karsdal M.A. Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. *PLoS One.* 2018 Mar 29; 13(3):e0194458. doi: 10.1371/journal.pone.0194458.
- [5] Gao J., Guo Z., Zhang Y., Liu Y., Xing F., Wang J., Luo X., Kong Y., Zhang G. Age-related changes in the ratio of Type I/III collagen and fibril diameter in mouse skin // *Regen Biomater.* – 2022. – 10. – P. rbac110. doi: 10.1093/rb/rbac110.
- [6] Qin Z., Balimunkwe R.M., Quan T. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo // *Br J Dermatol.* – 2017. – 177(5). – P. 1337–1348. doi: 10.1111/bjd.15379.
- [7] Rong N., Mistrionis P., Wang X., Tseropoulos G., Rajabian N., Zhang Y., Wang J., Liu S., Andreadis S.T. Restoring extracellular matrix synthesis in senescent stem cells // *FASEB J.* – 2019. – 33(10). – P. 10954–10965. doi: 10.1096/fj.201900377R.
- [8] Quan T., Fisher G.J. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review // *Gerontology.* – 2015. – 61(5). – P. 427–34. doi: 10.1159/000371708.
- [9] Varani J., Dame M.K., Rittie L., Fligel 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). – P. 1861–8. doi: 10.2353/ajpath.2006.051302.

- [10] McCabe M.C., Hill R.C., Calderone K., Cui Y., Yan Y., Quan T., Fisher G.J., Hansen K.C. Alterations in extracellular matrix composition during aging and photoaging of the skin // *Matrix Biol Plus.* – 2020. – 8. P. 100041. doi: 10.1016/j.mbplus.2020.100041.
- [11] Quan T., Wang F., Shao Y., Rittié L., Xia W., Orringer J.S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo // *Invest Dermatol.* – 2013. – 133(3). – 658–667. doi: 10.1038/jid.2012.364.
- [12] Cole M.A., Quan T., Voorhees J.J., Fisher G.J. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging // *J Cell Commun Signal.* – 2018. – 12(1). – 35–43. doi: 10.1007/s12079-018-0459-1.
- [13] Zorina A., Zorin V., Kudlay D., Kopnin P. Molecular Mechanisms of Changes in Homeostasis of the Dermal Extracellular Matrix: Both Involutional and Mediated by Ultraviolet Radiation // *Int J Mol Sci.* – 2022. – 23(12). – P. 6655. doi: 10.3390/ijms23126655.
- [14] Pittayapruerk P., Meephansan J., Prapapan O., Komine M., Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis // *Int J Mol Sci.* – 2016. – 17(6). – P. 868. doi: 10.3390/ijms17060868.
- [15] Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y., Na J.I., Huh C.H., Choi H.R., Park K.C. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches // *Int J Mol Sci.* – 2019. – 20(9). – P. 2126. doi: 10.3390/ijms20092126.
- [16] Teuscher A.C., Statzer C., Goyala A., Domenig S.A., Schoen I., Hess M., Hofer A.M., Fossati A., Vogel V., Goksel O., Aebersold R., Ewald C.Y. Longevity interventions modulate mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis in *C. elegans* // *Nat Commun.* – 2024. – 15(1). – P. 276. doi: 10.1038/s41467-023-44409-2.
- [17] Levi N., Papismadov N., Solomonov I., Sagi I., Krizhanovsky V. The ECM path of senescence in aging: components and modifiers // *FEBS J.* – 2020. – 287(13). – P. 2636–2646. doi: 10.1111/febs.15282.
- [18] Karamanos N.K., Theocharis A.D., Piperigkou Z., Manou D., Passi A., Skandalis S.S., Vynios D.H., Orian-Rousseau V., Ricard-Blum S., Schmelzer C.E.H., Duca L., Durbej M., Afratis N.A., Troeberg L., Franchi M., Masola V., Onisto M. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix // *FEBS J.* – 2021. – 288(24). – P. 6850–6912. doi: 10.1111/febs.15776.
- [19] Mirastschijski U., Lupše B., Maedler K., Sarma B., Radtke A., Belge G., Dorsch M., Wedekind D., McCawley L.J., Boehm G., Zier U., Yamamoto K., Kelm S., Ågren M.S. Matrix Metalloproteinase-3 is Key Effector of TNF- α -Induced Collagen Degradation in Skin // *Int J Mol Sci.* – 2019. – 22. – 20(20). – P. 5234. doi: 10.3390/ijms20205234.
- [20] Rittié L., Fisher G.J. Natural and sun-induced aging of human skin // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2015. – 5(1). – P. a015370. doi: 10.1101/cshperspect.a015370.
- [21] Kanta J. Collagen matrix as a tool in studying fibroblastic cell behavior // *Cell Adh Migr.* – 2015. – 9(4). – P. 308–16. doi: 10.1080/19336918.2015.1005469.
- [22] Da Rocha-Azevedo B., Ho C.H., Grinnell F. Fibroblast cluster formation on 3D collagen matrices requires cell contraction dependent fibronectin matrix organization // *Exp Cell Res.* – 2013. – 319(4). – P. 546–55. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.10.005.
- [23] Эффективность и безопасность применения инъекционного имплантата на основе коллагена для лечения инволюционных изменений кожи / О.Б. Борзых, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, М.А. Затолокина, И.А. Демьяненко, С.В. Данилова // *Русский медицинский журнал.* – 2024. – № 7. – С. 34–40.
- [24] Browne S., Zeugolis D.I., Pandit A. Collagen: finding a solution for the source // *Tissue Eng Part A.* – 2013. – 19(13–14). – P. 1491–4. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0721.
- [25] Suh H.N., Han H.J. Collagen I regulates the self-renewal of mouse embryonic stem cells through $\alpha 2\beta 1$ integrin- and DDR1-dependent Bmi-1 // *J Cell Physiol.* – 2011. – 226(12). – 3422–32. doi: 10.1002/jcp.22697.
- [26] Chang B.S., Choi Y.J., Kim J.H. Collagen complexes increase the efficiency of iPS cells generated using fibroblasts from adult mice // *J Reprod Dev.* – 2015. – 61(2). – 145–153. doi: 10.1262/jrd.2014-081.
- [27] Lombardi F., Palumbo P., Augello F.R., Giusti I., Dolo V., Guerini L., Cifone M.G., Giuliani M., Cinque B. Type I Collagen Suspension Induces Neocollagenesis and Myodifferentiation in Fibroblasts In Vitro // *Biomed Res Int.* 2020. – 2020. – P. 6093974. doi: 10.1155/2020/6093974.
- [28] Обмен углеводов в коже в области внутридермального введения препарата, содержащего немодифицированный коллаген I типа / Б.Н. Сельская, О.М. Капулер, В.Г. Иванов, Ф.К. Камилев // *Вестник Удмуртского университета.* – 2017. – Т. 27, вып. 3. – С. 392–396.
- [29] Сельская Б.Н., Капулер О.М., Камилев Ф.Х. Уровень некоторых цитокинов в сыворотке крови экспериментальных животных при интрадермальном введении препарата нереконструированного бычьего коллагена // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 98–102.
- [30] Влияние интрадермального введения немодифицированного коллагена на пролиферативную активность клеток кожи экспериментальных животных / Б.Н. Сельская, Л.А. Мусина, Г.В. Иванова, Ф.Х. Камилев // *Биомедицина.* – 2018. – № 3. – С. 110–114.
- [31] Сельская Б.Н., Мусина Л.А., Камилев Ф.Х. Влияние коллагенсодержащего препарата на морфологию кожи в эксперименте // *Казанский медицинский журнал.* – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 962–967. DOI: 10.17750/KMJ2017-962.
- [32] Сельская Б.Н. Содержание коллагена в коже экспериментальных животных при инъекциях коллагенсодержащего препарата, применяемого для коррекции инволюционно-депрессивных изменений кожи // *Eruditio Juvenium.* – 2016. – С. 46–49.
- [33] Potekaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I., Petrova M.M., Shnayder N.A., Zatolokina M.A., Demina O.M., Dmitrenko D.V., Timechko E.E. A New Approach toward the Management of Patients with Premature Skin Aging Using the Predictor Effect // *Cosmetics.* – 2023. – Vol. 10, № 2. – P. 49.
- [34] Пациенты с преждевременным старением кожи. Тактика ведения и прогнозирование рисков / Н.Н. Потехаев, О.Б. Борзых, Е.И. Карпова, М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, О.М. Демина, М.А. Затолокина, Е.Е. Тимечко // *Русский медицинский журнал.* – 2023. – № 2. – С. 52–57.
- [35] Zague V., do Amaral J.B., Rezende Teixeira P., de Oliveira Niero E.L., Lauand C., Machado-Santelli G.M. Collagen peptides modulate the metabolism of extracellular matrix by human dermal fibroblasts derived from sun-protected and sun-exposed body sites // *Cell Biol Int.* – 2018. – 42(1). – P. 95–104. doi: 10.1002/cbin.10872.
- [36] Aguirre-Cruz G., León-López A., Cruz-Gómez V., Jiménez-Alvarado R., Aguirre-Álvarez G. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – 9(2). – 181. doi: 10.3390/antiox9020181.
- [37] Демьяненко И.А., Шишкина А.В., Калмыкова Н.В., Сулов А.П., Нестеренко В.Г., Нестеренко С.В., Нестеренко А.В. Микроструктурированный коллагеновый материал для получения связанно-дисперсных дермальных имплантов // *Патент России RU 2735176 C1.*
- [38] COLLOST micro новейшая разработка в области эстетической медицины // *Метафорфозы.* – 2021. – № 35. – С. 68–69.