

УДК 616-092

# Инволюционные изменения коллагеново-эластического каркаса кожи, маркеров клеточного обновления и эндотелиоцитарной активности в эпидермисе и дерме (патоморфологическое исследование)

Мантурова Н.Е.<sup>1,2</sup>, Ступин В.А.<sup>1,2</sup>, Литвицкий П.Ф.<sup>3</sup>, Кононов А.В.<sup>4</sup>, Городилов Р.В.<sup>4</sup>, Силина Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Акционерное общество «Институт пластической хирургии и косметологии». 105066, Москва, ул. Ольховская, д. 27

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12

**Актуальность работы** обусловлена поиском фундаментальных путей борьбы с инволюционными процессами. **Цель исследования:** выявить и оценить наличие и выраженность гипотрофических и дистрофических изменений в коже, а также динамику изменений маркеров клеточного обновления эпидермиса и дермы у людей разного возраста. **Материалы и методы.** Исследовали фрагменты кожи, полученные при аутопсии в течение первых 4–12 ч после констатации смерти у лиц молодого (18–35 лет) и старшего (51–80 лет) возраста. Проведен комплексный анализ фрагментов кожи, включающий гистологическое, гистохимическое исследование с определением значимых различий гистоархитектоники коллагеново-эластического каркаса дермы, а также иммуногистохимическое выявление экспрессии Ki67 и P53, CD31 и ICAM1-позитивных клеток. **Результаты.** Возрастные изменения в соединительной ткани кожи человека в сравнении с молодыми характеризуются увеличением количества эластических и уменьшением числа коллагеновых волокон кожи; снижением количества Ki-67 кератиноцитов, что сочетается с подавлением процессов пролиферации в эпидермисе и атрофией дермы. Выявлено увеличение числа p53 позитивных клеток в эпидермисе у лиц зрелого возраста при стационарном уровне ICAM1 позитивных эндотелиоцитов, что свидетельствует о высоком репаративном потенциале и о сохранении к 50–80 годам человека высокой метаболической активности части эндотелиоцитов сосочкового слоя дермы. С возрастом этот слой истончается, в нем уменьшается число капилляров и CD31 позитивных клеток. Однако, несмотря на сокращение объема микроциркуляторного русла у людей старших возрастных групп, эндотелиоциты находятся в активированном состоянии. **Выводы.** Несмотря на возраст, уменьшение объема микроциркуляторного русла кожи, угрозу развития окислительного дисбаланса, относительного клеточного энергодифицита и даже новообразований, эндотелиоциты способны оставаться в активированном состоянии. Полученные результаты иммуногистохимических реакций дают основания допускать возможность целенаправленно инициировать процессы неопластического ангиогенеза и препятствовать деградации экстрацеллюлярного матрикса, то есть старения кожи.

**Ключевые слова:** дерма, эпидермис, кожа, старение, коллаген, эластин, маркеры.

**Для цитирования:** Мантурова Н.Е., Ступин В.А., Литвицкий П.Ф., Кононов А.В., Городилов Р.В., Силина Е.В. Инволюционные изменения коллагеново-эластического каркаса кожи, маркеров клеточного обновления и эндотелиоцитарной активности в эпидермисе и дерме (патоморфологическое исследование). Патогенез. 2018; 16(2): 78–84

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.78-84

**Для корреспонденции:** Силина Екатерина Владимировна, e-mail: silinaekaterina@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем, кто принимал участие в исследовании и способствовал публикации.

**Поступила:** 04.02.2018

## Involutional changes in collagen-elastic skin matrix, markers of cell renewal, and endotheliocyte activity in epidermis and dermis (a pathomorphological study)

Manturova N.E.<sup>1,2</sup>, Stupin V.A.<sup>1,2</sup>, Litvitsky P.F.<sup>3</sup>, Kononov A.V.<sup>4</sup>, Gorodilov R.V.<sup>4</sup>, Silina E.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Plastic Surgery and Cosmetology Ltd, Olkhovskaya Str. 27, Moscow 105066, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

<sup>4</sup> Omsk State Medical University, Lenina Str. 12, Omsk 644099, Russian Federation

**Background.** The study focused at searching for basic ways to combat involutionary processes. **The aim** of the study was to identify and evaluate age-related changes in the skin, assess the severity of atrophic changes and the state of markers for cell renewal in the epidermis and dermis of people at different ages. **Materials and methods.** The study material was skin fragments obtained during autopsy from young (18–35 years) and older (51–80 years) people within 4–12 hours of their death. A comprehensive analysis of pathomorphological material was performed, including a histological histochemical study to determine significant differences in histoarchitectonics of the collagen-elastic dermal matrix and a immunohistochemical study to determine expression of Ki67 and P53, CD31, and ICAM1-positive cells. **Results.** Age-related changes in skin connective tissue were evident as an increased content of elastic fibers, decreased content of collagen fibers, and decreased number of Ki67 keratinocytes associated with depression of proliferative processes in the epidermis and atrophy of the dermis. The number of P53-positive cells was increased in the epidermis of older adults while the level of ICAM1-positive endotheliocytes was steady. This indicated a high reparative potential and preservation of a part of metabolically active endotheliocytes in the papillary dermis in 50–80 year old people. During ageing, the papillary layer of dermis becomes thinner and the number of capillaries and CD31-positive cells decreases. However, despite the decreased volume of microvasculature, endotheliocytes of older people remain activated. **Conclusion.** Results of this study suggest a possibility for targeted initiation of neoangiogenic processes and prevention of extracellular matrix degradation.

**Key words:** dermis; epidermis; skin; ageing; collagen; elastin; markers.

**For citation:** Manturova N.E., Stupin V.A., Litvitsky P.F., Kononov A.V., Gorodilov R.V., Silina E.V. [Involutional changes in collagen-elastic skin matrix, markers of cell renewal, and endotheliocyte activity in epidermis and dermis (a pathomorphological study)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(2): 78–84 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.78-84

**For correspondence:** Silina Ekaterina Vladimirovna, e-mail: silinaekaterina@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to everyone who participated in the study and contributed to the publication.

**Received:** 04.02.2018

## Введение

Возрастные изменения в коже тонко отражают сложные процессы старения организма. Они, в свою очередь, определяются наследственностью, а также воздействием факторов внешней среды и образом жизни человека. Именно состояние кожи позволяет с большой долей вероятности определить биологический возраст человека, а также наличие у него различных форм патологии. Учитывая это, вопросам состояния кожи в клинической практике придается большое значение, а количество исследований, оценивающих возрастные изменения в коже, имеет стойкую тенденцию к увеличению [1–4]. Пятикратное возрастание за последние 8 лет числа пластических операций на лице сделали точные сведения о механизмах и предикторах старения совершенно необходимыми для пластических хирургов [5]. Продолжаются поиски средств для замедления процесса старения или улучшения состояния кожи [6, 7], которые чаще всего строятся на характеристиках кожи, а не только на биохимических механизмах в ней.

Традиционно процессы старения организма ассоциируют с гипотрофией внутренних органов, дисплазией элементов стромы, уменьшением объема активно функционирующей паренхимы. Такие и подобные им структурные изменения могут объяснить механизмы утраты органных функций, а также формирование их функциональной недостаточности. Нередко эти изменения и составляют субстрат болезней, изучаемых в гериатрии. Согласно принятой в настоящее время теории старения особое значение, в качестве ее ключевых положений, придается развитию оксидантного стресса, избыточной генерации свободных радикалов, изменениям в геноме и эпигенетических механизмов [8, 9].

Существенная роль в обеспечении оптимального состояния межклеточного матрикса и, следовательно, жиз-

недеятельности клеток и тканей организма играют система коллагена и процессы синтеза этого белка, который представлен во всех тканях и органах, составляя около 30% от всего белка в организме высших животных [10]. В то же время, коллагеногенез зависит от состояния других клеток системы кожи, которые обеспечивают не только своевременную замену старых клеток, но и отслеживают угрозу возникновения опухолей [11, 12]. В связи с этим большой интерес представляют результаты исследований роли и возможностей управления процессами регенерации всего пула клеток кожи с использованием прогениторных клеток [13]. Для выявления и описания закономерностей течения описанных выше процессов в настоящей работе, проведено комплексное исследование состояния фрагментов кожи человека.

**Цель исследования:** выявить и оценить наличие и выраженность гипотрофических и дистрофических изменений в коже, а также динамику изменений маркеров клеточного обновления эпидермиса и дермы у людей разного возраста. Для достижения этой цели были поставлены следующие основные задачи: провести сравнительное гистологическое и гистохимическое изучение состояния кожи с выявлением и описанием значимых признаков различий гистоархитектоники коллагеново-эластического каркаса дермы у лиц моложе 35 лет и старше 50 лет; определить у лиц указанных возрастных периодов особенности экспрессии Ki-67 (маркер пролиферативной активности опухолевой клетки [14]), белка p53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл и выполняющий функцию супрессора бластомагенеза [15, 16]), синтеза гликопротеина CD31 (принимającego участие в процессах ангиогенеза и являющегося его прогностическим маркером [17]) и ICAM-1-позитивных клеток (несущих молекулу клеточной адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных кле-

ток, экспрессия которой значительно увеличивается под влиянием цитокинов, особенно интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) [18].

### Материал и методы исследования

Исследовали фрагменты кожи, полученные при аутопсии, выполненной в течение первых 4–12 часов после констатации смерти у 20 молодых женщин в возрасте от 18 до 35 лет ( $29,1 \pm 3,1$  года — 1-я группа А) и 24 женщин старше 50 лет (от 51 до 80 лет,  $59,7 \pm 8,3$  года — 2-я группа Б).

Лоскуты кожи размерами 5 x 3 x 3 мм вырезали в подбородочной области из участков, примыкающих к срединному разрезу. Фрагменты кожи фиксировали в 10% забуференном формалине. Обработку и заливку в парафин осуществляли по стандартной методике. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 4 мкм, которые для панорамного исследования окрашивали гематоксилином и эозином. Для выявления эластического и коллагенового каркаса соответствующие волокна дифференцировали при окраске Вейгерт-Ван Гизон. Для морфометрии использовали квадратную сетку размером 10 x 10 (105 x 105 мкм) со 121 точкой интереса. После наложения сетки на изображение, полученное при 1000-кратном увеличении микроскопа, подсчитывали количество точек пересечения с коллагеновыми и эластическими волокнами. Результаты исследования 10 случайных полей зрения суммировали и вычисляли объемную долю интересующих структур.

Процесс клеточного обновления оценивали иммуногистохимически, по уровню экспрессии молекул Ki-67 (маркер пролиферации) с помощью мышиных антител DakoCytomation, клон М1В-1. Экспрессию молекулы p53

(регулирующей клеточный цикл), а также молекул адгезии CD31 и ICAM-1 тестировали, используя мышиные антитела производства Novocastra, клон DO-7. Подсчитывая количество позитивных кератиноцитов в 5 случайных полях зрения, вычисляли индекс метки на 100 клеток эпидермиса. Оценку степени экспрессии белка декорина проводили с помощью иммуногистохимической реакции с мышиными антителами клона 9XX (продукция фирмы Santa Cruz Biotechnology, INC).

Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований, одобрен этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS 10. Результаты статистического анализа представлены в виде средней величины, медианы (*Me*), а также нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей (межквартильный размах  $Q_{25} \div Q_{75}$ ). Сравнительный анализ проведен с использованием критерия *U* Манна—Уитни. Различия считались значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования установлены закономерные возрастные межгрупповые различия инволюционных изменений кожи.

Гистологическая характеристика кожи лиц моложе 35 лет (группа А) характеризовались нормальным строением всех уровней кожи. Эпидермис, содержащий 5–6 слоев клеток, был стратифицирован и состоял из слоя базальных клеток, поверх которого располагался слой шиповатых клеток. Последние, по мере дифференцировки, трансформировались в клетки зернистого слоя. Наиболее поверхностным был роговой слой, состоявший из пластинчатых безъядерных ороговевших клеток. Граница между эпидермисом и дермой была извитой. При этом эпидермис своими эпителиальными тяжами проникал в дерму. Хорошо развитый сосочковый слой содержал тонкостенные капилляры.

При гистохимическом исследовании области сосочкового слоя и верхней трети дермы обнаружены ветвистые эластические волокна, которые оплетали пучки коллагена (рис. 1, А). Объемная плотность эластических волокон составляла в среднем (*Me*) 6 при межквартильном размахе ( $Q_{25} \div Q_{75}$ ) 6  $\div$  7. При этом объемная плотность коллагеновых волокон, в отличие от эластических, была существенно выше ( $p < 0,05$ ) и составила в среднем 43 при межквартильном размахе 42  $\div$  45.

Гистологическое исследование кожи лиц старшей возрастной группы (Б) обнаружило снижение высоты сосочков дермы и истончение эпидермиса. Это было следствием уменьшения количества его слоев. Граница между эпидермисом и дермой выглядела уже прямой и теряла извитость, характерную для молодых (группа А). Обращало на себя внимание уменьшение числа коллагеновых и увеличение эластических волокон. Последние выглядели толстыми, гомогенными и грубыми (рис. 1, Б). Объемная доля эластических волокон была на 17% выше, чем у женщин группы А, составляя в среднем 7 (7  $\div$  8), а объемная плотность коллагеновых волокон, напротив, уменьши-

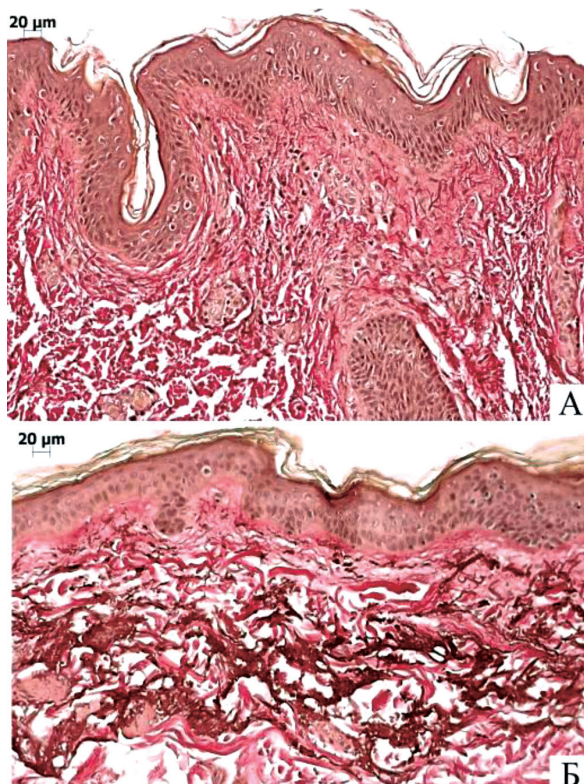


Рис. 1. Сосочковый слой и верхняя треть дермы в группах А и Б (окраска Вейгерт-Ван Гизон).

лась в среднем на 12% ( $Me = 38$ ;  $Q25 = 37$ ,  $Q75 = 41$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, возрастные изменения в эпидермальном слое кожи при развитии инволюционных изменений у женщин старше 50 лет проявляются достоверным уменьшением числа коллагеновых волокон, мало дифференцированных форм фибробластов при одновременном увеличении количества фибробластов с дистрофически-деструктивными изменениями. В сочетании с повышением объемной плотности эластических волокон это свидетельствует о возраст зависимом нарушении гистоархитектоники коллагеново-эластического каркаса дермы и снижении ее прорегенераторных возможностей.

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что нарастание признаков инволюции кожи с уменьшением толщины ее эпидермиса у женщин после 50 лет коррелирует со значительным снижением (в 1,5 раза) числа функционально активных клеток дермы. Так, у молодых женщин экспрессия Ki-67 зарегистрирована в ядрах клеток преимущественно базального слоя (рис. 2, А), а у лиц старше 50 лет позитивные Ki-67 кератиноциты располагались как в базальном, так и супрабазальных слоях (рис. 2, Б). В среднем количество Ki-67 позитивных кератиноцитов в группе А составляло 8,2 ( $7,5 \div 9,6$ ), в группе Б — 5,4 ( $4,7 \div 5,9$ ) на 100 клеток ( $p < 0,05$ ). Такое статистически достоверное различие позволяет рассматривать снижение уровня экспрессии Ki-67 в ядрах клеток дермы в качестве значимого маркера прогрессирования атрофического типа возрастных изменений кожи.

Экспрессия p53 у молодых женщин отмечалась в ядрах кератиноцитов супрабазального слоя и по интенсивности была слабой (рис. 3, А). В среднем индекс метки p53 в группе А составил 2,6 ( $1,7 \div 3,8$ ) на 100 клеток. Существенно, что наибольшая выраженность экспрессии метки p53 была и в сосочковом, и в сетчатом слоях дермы (тестировали по уровню декорина — сложного низкомолекулярного белка из группы протеогликанов, необходимого для процесса сборки коллагена [19]). При этом наиболее интенсивное окрашивание ассоциировалось с наличием толстых коллагеновых волокон. При иммуногистохимическом исследовании кожи женщин, умерших в возрасте 51–80 лет, обнаружено увеличение площади компартамента p53 позитивных эпидермоцитов (рис. 3, Б), их количество увеличилось в среднем до 4,2 ( $3,0 \div 5,6$ ) на 100 клеток, т.е. в 1,62 раза ( $p < 0,05$ ). Интенсивность окрашивания декорина в группе Б была ниже, а метка располагалась вокруг коллагеновых волокон во всех компартаментах дермы. При этом наибольшее усиление ее отмечалось вокруг тонких коллагеновых волокон сосочкового слоя.

При окраске срезов гематоксилином и эозином отмечено существенно зависящее от возраста истончение эпидермиса (особенно сосочкового слоя дермы) и сглаживание базальной мембраны. При этом одновременно снижалась интенсивность окраски фибриллярных структур. Архитектура капилляров сосочкового слоя оставалась неизменной, однако количество капилляров снижалось статистически значимо, в среднем на четверть — с 58 ( $50,3 \div 61,5$ ) в  $1 \text{ см}^2$  в группе А до 44 ( $39,1 \div 51,3$ ) на  $1 \text{ см}^2$  в группе Б ( $U = 20,0$ ;  $p < 0,05$ ).

При иммуногистохимическом исследовании образцов кожи женщин, умерших в молодом возрасте, CD31 молекулы визуализировались на мембранах клеток эндотелия,

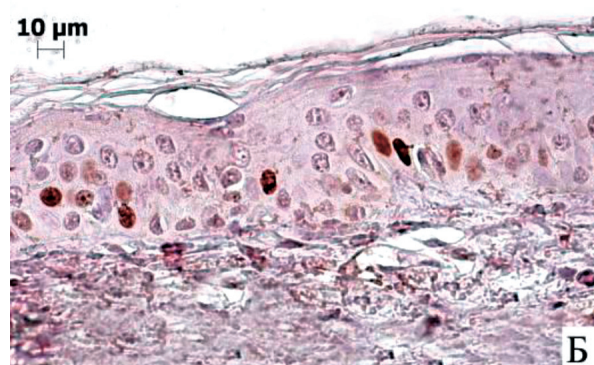
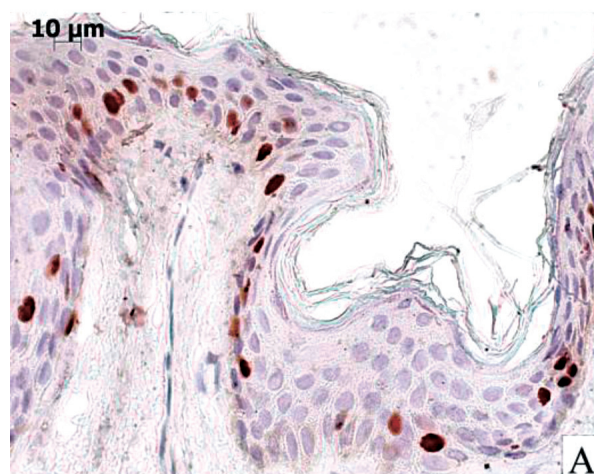


Рис. 2. Экспрессия Ki-67 в ядрах клеток кожи молодых (группа А) и старших возрастных групп (Б). Иммуногистохимическая реакция с мышиными антителами к Ki-67 (клон М1В-1).

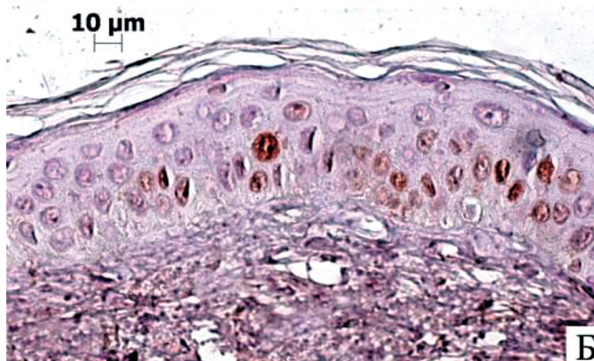


Рис. 3. Экспрессия p53 в ядрах кератиноцитов кожи у пациентов групп А и Б. Иммуногистохимическая реакция с антителами к p53 (клон DO-7).

выстилающих сосуды преимущественно в сосочковом слое дермы. Плотность их составила в среднем 51,5 (45,6 ÷ 55,6) на 1 см<sup>2</sup>. В сетчатом слое дермы эндотелиоциты не экспрессировали этот маркер. Наличие ICAM-1 отмечалось на клетках эндотелия исключительно в сосочковом слое ( $Me = 32,5, 29,0 \div 36,8$  на 1 см<sup>2</sup>).

У женщин старше 50 лет CD31-рецептор обнаруживался на цитоплазматической мембране эндотелиоцитов. Интенсивность метки не отличалась от таковой в группе А, однако количество CD31 молекул существенно снижалось, составляя в среднем 36,4 (32,5 ÷ 47,3) на 1 см<sup>2</sup>, что в среднем на 30% меньше ( $U = 18,0; p < 0,05$ ). В отдельных полях зрения в экстравазальных пространствах также встречались CD31 позитивные клетки с выраженной интенсивностью метки. Количество ICAM-1 позитивных эндотелиоцитов в группе Б имело тенденцию к снижению, однако статистически значимого различия между группами по этому показателю не выявлено ( $Me = 27,5, 26,0 \div 33,6$  на 1 см<sup>2</sup>;  $U = 30,5; p = 0,14$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что инволюционный процесс характеризуется признаками гипотрофии всех компонентов кожи, и эпидермиса, и сосочкового слоя, что сопряжено со снижением числа капилляров и, соответственно, перфузии крови, лимфы и интерстициальной жидкости.

### Заключение

Исследование выявило существенные различия в строении кожи у женщин молодого (до 35 лет) и зрелого (старше 50 лет) возраста. Показано, что с увеличением возраста происходят закономерные и значительные изменения в соединительнотканном компартменте дермы. С одной стороны, они характеризуются снижением количества коллагеновых волокон, с другой стороны, — увеличением числа эластических волокон. Указанные изменения в гистоархитектонике коллагеново-эластического каркаса кожи сопровождаются утратой ее упругости и нарастанием растяжимости, ведущих к ее дряблости. Эти факторы и обуславливают, в основном, возрастные изменения, в том числе образование морщин. В свою очередь, избыточное растяжение кожи приводит к прогрессирующей редукции ее сосочкового слоя и потере извилистости базальной мембраны. Описанные возрастные инволюционные процессы в коже сопряжены со снижением трофической функции соединительной ткани. Это, в свою очередь, может вызывать расстройства метаболизма в кератиноцитах. Достоверно низкий индекс маркера пролиферативной активности Ki-67 свидетельствует о подавлении процессов репарации кератиноцитов, что обуславливает гипотрофию и гипоплазию эпителиального слоя кожи.

С возрастом происходит также уменьшение толщины эпидермиса вследствие снижения количества его слоев. Этот феномен, в сочетании с утратой извилистости базальной мембраны эпителия у женщин зрелого возраста, существенно снижает степень защиты кожи от внешних патогенных факторов, в том числе от избытка ультрафиолетовых (УФ) лучей. Считается, что УФ облучение способствует инициации мутаций в геноме клеток кожи под влиянием избытка продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов, а белок p53 является высокочувствительным маркером фотоповреждения кожи [8].

Обнаруженная нами высокая экспрессия молекул p53 в кератиноцитах лиц в возрасте 50—80 лет свидетельствует об активации механизмов репарации повреждений ДНК. Можно допускать, что дополнительные мутации способны приводить к нарушениям процесса апоптоза вплоть до его подавления. Тем самым могут создаваться предпосылки для формирования клона иммортализованных клеток, инициирующих опухолевый рост.

Как показано в настоящей работе, уменьшение количества CD31 позитивных эндотелиоцитов коррелирует с редукцией сосудов микроциркуляторного русла. Однако у лиц старшей возрастной группы не выявлено достоверного снижения числа ICAM-1 позитивных клеток эндотелия. Это свидетельствует о сохранении высокой метаболической активности эндотелиоцитов и позволяет допускать наличие биологических предпосылок к ревитализации и успешной коррекции возрастных нарушений в коже. В связи с этим, высокий уровень экспрессии ICAM-1 на эндотелиоцитах в условиях редукции микроциркуляторного русла при старении кожи может инициировать не повышение функциональной активности клеток эндотелия, а процессы деградации экстрацеллюлярного матрикса. При этом повышение адгезивных свойств эндотелия может способствовать ускорению миграции форменных элементов крови в экстравазальное пространство, способствуя появлению возрастных сосудистых звездочек. С другой стороны, нами выявлен факт наличия вокруг капилляров сосочкового слоя дермы CD31 позитивных клеток, являющихся моноцитами крови. Они обладают способностью активировать процесс неоангиогенеза. Учитывая это, наличие таких клеток можно расценивать как компенсаторную реакцию на нарастающие повреждения соединительнотканного каркаса дермы, обусловленного инволюционными процессами.

Следовательно, несмотря на уменьшение объема микроциркуляторного русла у женщин старшего возраста, а значит и на угрозу развития относительного клеточного энергодифицита, эндотелиоциты способны оставаться в активированном состоянии. Это может создавать условия для инициации процесса неоангиогенеза и снижения интенсивности процесса деградации экстрацеллюлярного матрикса, что дает надежду на успех разработки эффективных методов торможения старением кожи.

### Список литературы

1. Панченко Д.С., Киргизова О.Ю. Результаты морфофункциональных исследований сухой кожи лица у женщин в разных возрастных группах. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 4(2): 32-38.
2. Gewirtz-Meydan A., Ayalon L. Forever young: Visual representations of gender and age in online dating sites for older adults. *J. Women Aging*. 2017; 13: 1-19 DOI: 10.1080/08952841.2017.1330586
3. Kanaki T., Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Biomarkers of skin aging. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016; 17(3): 433-442. DOI: 10.1007/s11154-016-9392-x
4. Lynch B., Bonod-Bidaud C., Ducourthial G., Affagard J.S., Bancelin S., Psilodimitrakopoulos S., Ruggiero F., Allain J.M., Schanne-Klein M.C. How aging impacts skin biomechanics: a multiscale study in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 13750. DOI: 10.1038/s41598-017-13150-4
5. Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Мамедов Э.В., Смирнова Г.О. Клинико-лабораторная оценка состояния кожи после хирургических вмешательств по устранению инволюционных изменений кожи лица. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2012; 6: 46-50.
6. Verschoore M., Nielson M.J. The Rationale of Anti-Aging Cosmetic Ingredients. *J. Drugs Dermatol.* 2017; 16(6): 94-97.

7. Venkatesan J., Anil S., Kim S.K., Shim M.S. Marine Fish Proteins and Peptides for Cosmeceuticals: A Review. *Mar. Drugs*. 2017; 15(5): E143. DOI: 10.3390/md15050143

8. Мантурова Н.Е., Силина Е.В., Ступин В.А., Смирнова Г.О., Болевич С.Б. Свободнорадикальные процессы в патогенезе инволюционных изменений кожи. *Терапевтический архив*. 2012; 84(10): 75-78.

9. Naval J., Alonso V., Herranz M.A. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2014; 7: 207-214. DOI: 10.2147/CCID.S55669

10. Watanabe M., Natsuga K., Nishie W., Kobayashi Y., Donati G., Suzuki S., Fujimura Y., Tsukiyama T., Ujiie H., Shinkuma S., Nakamura H., Murakami M., Ozaki M., Nagayama M., Watt F.M., Shimizu H. Type XVII collagen coordinates proliferation in the inter-follicular epidermis. *Elife*. 2017; 11(6): e26635. DOI: 10.7554/eLife.26635

11. An S., Cha H.J., Ko J.M., Han H., Kim S.Y., Kim K.S., Lee S.J., An I.S., Kim S., Youn H.J., Ahn K.J., Kim S.Y. Kinetin Improves Barrier Function of the Skin by Modulating Keratinocyte Differentiation Markers. *Ann. Dermatol*. 2017; 29(1): 6-12. DOI: 10.5021/ad.2017.29.1.6

12. Gan P.P., Zhou Y.Y., Zhong M.Z., Peng Y., Li L., Li J.H. Endoplasmic Reticulum Stress Promotes Autophagy and Apoptosis and Reduces Chemotherapy Resistance in Mutant p53 Lung Cancer Cells. *Cell. Physiol. Biochem*. 2017; 44(1): 133-151. DOI: 10.1159/000484622

13. Liu Z., Hu G.D., Luo X.B., Yin B., Shu B., Guan J.Z., Jia C.Y. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats. *Biomed. Rep*. 2017; 6(3): 279-284. DOI: 10.3892/br.2017.842

14. Огнерубов Н.А., Чанг В.Л., Блохин А.В., Гумарева Г.Е. Индекс пролиферативной активности Ki-67 при неходжкинских лимфомах: клинико-морфологические особенности. *Вестник Тамбовского университета*. 2017; 22(2): 297-299.

15. Jeffers J.R., Parganas E., Lee Y., Yang C., Wang J., Brennan J., MacLean K.H., Han J., Chittenden T., Ihle J.N., McKinnon P.J., Cleveland J.L., Zambetti G.P. Puma is an essential mediator of p53-dependent and -independent apoptotic pathways. *Cancer Cell*. 2004; 4(4): 321-328.

16. Gritsenko D.A., Orlova O.A., Linkova N.S., Khavinson V.K. Transcription factor p53 and skin aging. *Adv. Gerontol*. 2017; 30(1): 10-16.

17. Wu Q., Zhan J., Pu S., Qin L., Li Y., Zhou Z. Influence of aging on the activity of mice Sca-1+CD31- cardiac stem cells. *Oncotarget*. 2017; 8(1): 29-41. DOI: 10.18632/oncotarget.13930

18. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Alon R., Luscinskas F.W. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*, 2005; 106 (2): 584-592. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4942

19. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. Обнаружение, компоненты, структурная организация. *Биоорганическая химия*. 2014; 40(2): 131-135.

## References

1. Panchenko D.S., Kirgizova O.Y. [Results of morpho-functional studies of dry facial skin in different women age groups]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 4 (2): 32-38 (in Russian)

2. Gewirtz-Meydan A., Ayalon L. Forever young: Visual representations of gender and age in online dating sites for older adults. *J. Women Aging*. 2017; 13: 1-19 DOI: 10.1080/08952841.2017.1330586

3. Kanaki T., Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Biomarkers of skin aging. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2016; 17(3): 433-442. DOI: 10.1007/s11154-016-9392-x

4. Lynch B., Bonod-Bidaud C., Ducourthial G., Affagard J.S., Bancelin S., Psilodimitrakopoulos S., Ruggiero F., Allain J.M., Schanne-Klein M.C. How aging impacts skin biomechanics: a multiscale study in mice. *Sci. Rep*. 2017; 7(1): 13750. DOI: 10.1038/s41598-017-13150-4

5. Silina E.V., Manturova N.E., Mamedov E.V., Smirnova G.O. [The clinical and laboratory evaluation of the facial skin state after surgical correction]. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Journal Surgery named after N.I. Pirogov]*. 2012; 6: 45-49 (in Russian)

6. Verschoore M., Nielson M.J. The Rationale of Anti-Aging Cosmetic Ingredients. *J. Drugs Dermatol*. 2017; 16(6): 94-97.

7. Venkatesan J., Anil S., Kim S.K., Shim M.S. Marine Fish Proteins and Peptides for Cosmeceuticals: A Review. *Mar. Drugs*. 2017; 15(5): E143. DOI: 10.3390/md15050143

8. Manturova N.E., Silina E.V., Stupin V.A., Smirnova G.O., Bolevich S.B. [Free radical processes in the pathogenesis of involutional skin changes]. *Terapevticheskiy Arkhiv [Therapeutic archive]*. 2012; 84(10): 75-78 (in Russian)

9. Naval J., Alonso V., Herranz M.A. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2014; 7: 207-214. DOI: 10.2147/CCID.S55669

10. Watanabe M., Natsuga K., Nishie W., Kobayashi Y., Donati G., Suzuki S., Fujimura Y., Tsukiyama T., Ujiie H., Shinkuma S., Nakamura H., Murakami M., Ozaki M., Nagayama M., Watt F.M., Shimizu H. Type XVII collagen coordinates proliferation in the inter-follicular epidermis. *Elife*. 2017; 11(6): e26635. DOI: 10.7554/eLife.26635

11. An S., Cha H.J., Ko J.M., Han H., Kim S.Y., Kim K.S., Lee S.J., An I.S., Kim S., Youn H.J., Ahn K.J., Kim S.Y. Kinetin Improves Barrier Function of the Skin by Modulating Keratinocyte Differentiation Markers. *Ann. Dermatol*. 2017; 29(1): 6-12. DOI: 10.5021/ad.2017.29.1.6

12. Gan P.P., Zhou Y.Y., Zhong M.Z., Peng Y., Li L., Li J.H. Endoplasmic Reticulum Stress Promotes Autophagy and Apoptosis and Reduces Chemotherapy Resistance in Mutant p53 Lung Cancer Cells. *Cell. Physiol. Biochem*. 2017; 44(1): 133-151. DOI: 10.1159/000484622

13. Liu Z., Hu G.D., Luo X.B., Yin B., Shu B., Guan J.Z., Jia C.Y. Potential of bone marrow mesenchymal stem cells in rejuvenation of the aged skin of rats. *Biomed. Rep*. 2017; 6(3): 279-284. DOI: 10.3892/br.2017.842

14. Огнерубов Н.А., Чанг В.Л., Блохин А.В., Гумарева Г.Е. [The index of proliferative activity of Ki-67 in non-Hodgkin's lymphomas: clinical and morphological features]. *Vestnik Tambovskogo universiteta [Bulletin of Tambov University]*. 2017; 22(2): 297-299 (in Russian)

15. Jeffers J.R., Parganas E., Lee Y., Yang C., Wang J., Brennan J., MacLean K.H., Han J., Chittenden T., Ihle J.N., McKinnon P.J., Cleveland J.L., Zambetti G.P. Puma is an essential mediator of p53-dependent and -independent apoptotic pathways. *Cancer Cell*. 2004; 4(4): 321-328.

16. Gritsenko D.A., Orlova O.A., Linkova N.S., Khavinson V.K. Transcription factor p53 and skin aging. *Adv. Gerontol*. 2017; 30(1): 10-16.

17. Wu Q., Zhan J., Pu S., Qin L., Li Y., Zhou Z. Influence of aging on the activity of mice Sca-1+CD31- cardiac stem cells. *Oncotarget*. 2017; 8(1): 29-41. DOI: 10.18632/oncotarget.13930

18. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Alon R., Luscinskas F.W. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*, 2005; 106 (2): 584-592. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4942

19. Maksimenko A.V., Turashev A.D. [Endothelial glycocalyx of the circulatory system. Detection, components, structural organization]. *Bioorganicheskaja himija [Bioorganic chemistry]*. 2014; 40(2): 131-135 (in Russian)

## Сведения об авторах

Мантурова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; пластический хирург акционерного общества «Институт пластической хирургии и косме-

---

тологии»; главный внештатный специалист по пластической хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ступин Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель директора по науке акционерного общества «Институт пластической хирургии и косметологии»; главный внештатный специалист по пластической хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Литвицкий Петр Францевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Городилов Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Силина Екатерина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)