- and Safety. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2017;51(4):215-219. <https://doi.org/10.1177/1538574417698905>
32. Ilyas A., Chen C., Raper D., Ding D., Buell T. [et al.]. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J. NeuroInterv. Surg.* 2017;9(11):1086-1092. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012938>
33. Mistry E., Mistry A., Nakawah M., Chitale R., James R. [et al.]. Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients. *Stroke.* 2017;48(9):2450-2456. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017320>
34. Phan K., Dmytriw A., Maingard J., Asadi H., Griessena-uer C. [et al.]. Endovascular Thrombectomy Alone versus Combined with Intravenous Thrombolysis. *World Neurosurg.* 2017;108:850-858. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.040>
35. Kaesmacher J., Mordasini P., Arnold M., López-Cancio E., Cerdá N. [et al.]. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J. NeuroInterv. Surg.* 2018;11(1):20-27. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-013834>
36. Pan X., Liu G., Wu B., Liu X. and Fang Y. Comparative efficacy and safety of bridging strategies with direct mechanical thrombectomy in large vessel occlusion. *Medicine.* 2019;98(14):14956. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014956>

Сведения об авторах:

Домбровский Владислав Сергеевич, главный специалист отдела развития и внешних коммуникаций;
тел.: 89264016626; e-mail: dombrovskiy@rosmedex.ru

Авксентьева Мария Владимировна, доктор медицинских наук, советник руководителя; профессор Высшей школы управления здравоохранением; тел.: 84957831905 (доб. 149); e-mail: Avksenteva@rosmedex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6660-0402>

Омельяновский Виталий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор;
тел.: 84957831905 (доб. 110); e-mail: vvo@rosmedex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

Мусина Нурия Загитовна, кандидат фармацевтических наук, начальник отдела развития и внешних коммуникаций;
тел.: 8495783105 (доб. 148); e-mail: Musina@rosmedex.ru

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.5-003.93

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>

ISSN – 2073-8137

СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА В КОЖЕ, ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

О. Б. Борzych ¹, Н. А. Шнайдер ^{1,2}, Е. И. Карпова ³,
М. М. Петрова ¹, О. М. Демина ³, Р. Ф. Насырова ^{2,4}

¹ Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Казанский федеральный университет, Российская Федерация

COLLAGEN SYNTHESIS IN THE SKIN, ITS FUNCTIONAL AND STRUCTURAL FEATURES

Borzykh O. B. ¹, Shnayder N. A. ^{1,2}, Karpova E. I. ³,
Petrova M. M. ¹, Demina O. M. ³, Nasyrova R. F. ^{2,4}

¹ Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

² Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology,
Saint Petersburg, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan Federal University, Russian Federation

Важнейшим структурным элементом кожи является коллаген, обеспечивающий основные механические и функциональные свойства кожи. При упоминании коллагена разные авторы чаще говорят о трех основных типах: коллаген I, II, III типов, в обзоре описаны все типы коллагена, участвующие в формировании межклеточного вещества кожи, а также функции, выполняемые им. Разобран сложный многоступенчатый процесс синтеза коллагена, на который влияют генетические и негенетические факторы.

Ключевые слова: коллаген, фибриллярные коллагены, нефибриллярные коллагены, синтез коллагена

Collagen is the most important element of the skin structure; it provides the main mechanical and functional skin properties. Different authors often mention three types of collagen: collagen I, II, III type, while this review describes all collagen types, participated in the formation of the skin extracellular matrix, and collagen functions. This review also shows the complex multi-step process of collagen synthesis, influenced by genetic and non-genetic factors.

Keywords: collagen, fibrillar collagens, non-fibrillar collagens, collagen synthesis

Для цитирования: Борzych О. Б., Шнайдер Н. А., Карпова Е. И., Петрова М. М., Демина О. М., Насырова Р. Ф. СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА В КОЖЕ, ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):443-450. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>

For citation: Borzykh O. B., Shnayder N. A., Karpova E. I., Petrova M. M., Demina O. M., Nasyrova R. F. COLLAGEN SYNTHESIS IN THE SKIN, ITS FUNCTIONAL AND STRUCTURAL FEATURES. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):443-450. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108> (In Russ.)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	IGF-I (insulin-like growth factor I)	– инсулиноподобный фактор роста-I
ИЛ-1 – интерлейкин 1	IGF-IR (insulin-like growth factor I receptor)	– рецептор к инсулиноподобному фактору роста-I
РНК – рибонуклеиновая кислота	NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)	– ядерный фактор «каппа-би»
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота	PDGF (platelet-derived growth factor)	– фактор роста тромбоцитов
рРНК – рибосомная рибонуклеиновая кислота	TGF-β (transforming growth factor-β)	– трансформирующий фактор роста β
тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота	TβRI (TGF-β type I receptor)	– рецептор TGF-β тип I
ФНОα – фактор некроза опухолей α	TβRII (TGF-β type II receptor)	– рецептор TGF-β тип II
ADAMTS (disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs)		
bFGF (basic fibroblast growth factor)		
EGF (epidermal growth factor)		

Одна из важных функций кожи – социальная. Она направлена на отображение информации о здоровье и возрасте человека. В свою очередь, состояние кожи зависит от состояния всех ее клеточных и внеклеточных компонентов [1]. Важнейшим внеклеточным элементом кожи является коллаген, составляющий до 70 % всех белков дермы [2]. Имея полноценную структуру коллагеновых волокон, наша кожа может отображать состояние молодости организма.

Во врачебной косметологии существует огромный выбор различных методик, направленных на улучшение здоровья кожи и сглаживание проявлений возраста. Однако достаточно часто можно отметить то, что, применяя одни и те же процедуры у разных пациентов, мы можем получать разные результаты. Это может зависеть от разных факторов, как внешних, так и внутренних [3, 4]. К таким факторам относятся и генетические особенности, в том числе обмена коллагена [5, 6]. Знания особенностей обмена коллагена в коже могут помочь в выборе наиболее эффективных процедур во врачебной косметологии и сделать шаг в сторону персонализированной и предиктивной медицины в рассматриваемой области медицинской науки [7].

Функция коллагена в коже. За механические свойства кожи, в основном, отвечает дерма, а за прочность – сеть коллагеновых волокон [8]. Биомеханические свойства кожи зависят от возраста пациента, толщины кожи, наполненности гиалуроновой кислотой и водой, а также от извитости коллагеновых волокон [9].

В коже находятся несколько типов коллагенов, которые имеют не только механическую функцию (поддержка клеток и тканей), но функцию взаимодействия с клетками и влияния на различные клеточные процессы (миграция, пролиферация, дифференцировка) и процессы регенерации соединительной ткани [10]. По сути, коллагеновые волокна регулируют пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток через предоставление клеткам топографических, биохимических и механических сигналов [11, 12].

Конечно, одна из главных функций коллагена – механическая. Так, коллагеновые волокна обладают отличительной нелинейной эластичностью – усиление жесткости при деформации [13]. Сама механическая прочность фибриллярных коллагенов зависит от поперечных связей между фибриллами, которые образуются в процессе ферментативного действия членов семейства лизооксидазы (LOX) [14–16].

Особенности структуры коллагена. В организме человека коллаген участвует в формировании волокнистых, микроволокнистых и других структур межклеточного матрикса и базальных мембран. Известно более 28 видов коллагенов и более 40 генов, кодирующих коллаген [17]. Все коллагены имеют три левозакрученные спирали, свернутые в правозакрученную суперспираль. Основная структурная единица коллагена – тропоколлаген имеет молекулярную массу 285 кДа [18]. Коллагенам при их открытии в тканях животных на уровне белка были присвоены римские цифры. Спираль коллагена состоит из полипептидной цепи, называемой α-цепью. Для систематизации множества генов коллагена была разработана номенклатура, указывающая конкретную α-цепь на основе типа коллагена, в которой она находится. Например, для коллагена I типа существуют 2 разные полипептидные цепи, и они будут указываться как α1(I)- и α2(I)-цепи, кодируемые генами COL1A1 и COL1A2 соответственно [19, 20]. Молекула коллагена может состоять из трех цепей с одинаковой аминокислотной последовательностью (α1) – она носит название «гомомерная», а может быть две цепи с одинаковой последовательностью (α1) и одной с отличной последовательностью (α2) или все три с разной последовательностью (α1, α2, α3) – такие молекулы называются «гетеромерные». Более того, некоторые виды коллагена могут быть и гомомерными, и гетеромерными (например, коллаген I типа), а также некоторые виды могут содержать комбинации из 6 цепей (например, коллаген IV типа). Регуляция «складывания» α-цепей в гетерономерную или гомономерную суперспираль осуществляется за счет C-концевого пептида [21].

Основные типы коллагеновых волокон в дерме. Известно, что дерма состоит из 2 слоев, отличающихся по строению и функционально. Так, сосочковый слой кожи играет ключевую роль в трофике эпидермиса и включает множество клеточных дифферонов с преобладанием аморфного вещества над волокнистым во внеклеточном матриксе [2, 22]. Сетчатый же слой дермы играет ключевую роль в формировании механических свойств кожи, в нем преобладает волокнистая структура, представленная толстыми пучками коллагеновых волокон, расположенных в разных направлениях. В норме коллагеновые волокна в сетчатом слое кожи более тонкие, имеют волнообразную и упорядоченную структуру, а в сосочковом слое – более толстые фибриллы, располагающиеся более хаотично, формирующие рыхлый слой [23]. При патологии (в рубцах) отмечено параллельное расположение коллагеновых волокон, при этом в келоидных рубцах более толстые молекулы коллагена. При старении накапливается балластный (недеградируемый) коллаген со сглаживанием границы дермально-эпидермального соединения [22, 23].

Все коллагены, в зависимости от структуры макромолекулы и надмолекулярных образований, подразделяются на фибриллярные (образующие волокна) и нефибриллярные семейства.

Разные типы коллагена, представленного в коже, отличаются по аминокислотной последовательности молекулы тропоколлагена и посттрансляционным модификациям (по степени гидроксирования и гликолизирования пролина и лизина). Основные типы коллагена, представленного в коже, это фибриллярные коллагены I, III, V типов, имеющие корзиночно-видные переплетения в коже. При этом коллагены I и III типов относятся к подсемейству интерстициальных коллагенов [24]. Другие типы коллагеновых волокон представлены в меньших количествах, но значимость их подтверждена заболеваниями, ассоциированными с мутациями соответствующих им генов (табл. 1). Фибриллы обеспечивают возможность для прикращения различным макромолекулам (протеогликаны, фибронектин, интегрин и другие).

Основным структурным белком костей, кожи, связок и других соединительных тканей является коллаген I типа (он составляет 80–90 % от общего коллагена кожи), состоящий чаще всего из двух $\alpha 1$ -цепей и одной $\alpha 2$ -цепи. Это самый «древний» коллаген, обладающий наибольшей прочностью. Основные биомеханические свойства кожи обеспечивает коллаген I типа, а при нарушении его синтеза кожа становится менее прочной, дряблой, проявляется гравитационный птоз тканей лица.

Коллаген III типа (составляет от 8 до 12 % коллагена кожи) преобладает в коже в перинатальном возрасте, имеет более тонкие волокна и оплетает волокна коллагена I типа в коже взрослого человека, а также может образовываться на первом этапе регенерации после повреждения, замещаясь волокнами коллагена I типа. Коллагеновые волокна III типа состоят из трех $\alpha 1$ -цепей и вместе с аморфным веществом формируют ретикулин (ретикулярную ткань), являющуюся основой для некоторых мягких тканей. Так, волокна коллагена III типа выступают в качестве основного структурного компонента полых органов (крупные кровеносные сосуды, матка, кишечник), которые должны выдерживать растяжение. Молекула коллагена III типа меньше по диаметру в сравнении с коллагеном I типа, а при наличии коллагенов I и III типов в одной и той же фибрилле, коллаген III типа регулирует диаметр волокна. Коллаген III типа является

сигнальной молекулой, обеспечивающей заживление ран, за счет участия в клеточной адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировки через рецепторы на поверхности клеток (интегрины). Исследования показали регулируемую роль коллагена III типа в обмене коллагена I типа. Так, при дефиците коллагена III типа была показана большая дифференцировка фибробластов в миофибробласты, контрактура раны и аномальный фибриллогенез коллагена I типа [25].

Таблица 1
Виды коллагена, представленного в коже

Тип	Разновидность коллагена	Цепи тропоколлагена	Гены	Распространенность в органах
I	Фибриллярный	$\alpha 1$ (I), $\alpha 2$ (I)	COL1A1 COL1A2	Во многих мягких и твердых тканях: коже, костях, роговице и склере глаз, в стенках кровеносных сосудов и др.
III	Фибриллярный	$\alpha 1$ (III)	COL3A1	Основной коллаген кожи плода, меньшее содержание в коже взрослых, ретикулярные органы, стенки крупных кровеносных сосудов
IV	Сетчатый	$\alpha 1$ (IV), $\alpha 2$ (IV)	COL4A1 COL4A2	Базальные мембраны, капсула хрусталика
V	Фибриллярный	$\alpha 1$ (V), $\alpha 2$ (V)	COL5A1 COL5A2	Мягкие ткани, плацента, сосуды, хорион
VI	Коллагены, формирующие филаменты-бусины	$\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI)	COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL6A4, COL6A5, COL6A6	Микрофибриллы в мягких тканях и хрящах
VII	Коллаген, формирующий якорные фибриллы	$\alpha 1$ (VII)	COL7A1	Якорные фибриллы в дермо-эпидермальном соединении
XIV	Фибриллярно-ассоциированные коллагены	$\alpha 1$ (XIV)	COL14A1	Мягкие ткани
XVII	Трансмембранные коллагены	$\alpha 1$ (XVII)	COL17A1	Поверхность эпидермальных клеток

Биохимический состав коллагена I и III типов радикально не отличается, но присутствие коллагена III типа во время физиологических процессов может иметь решающее действие. Коллаген III типа активно экспрессируется во время развития и заживления ран. Коллаген III типа может коэкспрессироваться с волокнами коллагена I типа, с образованием гетеротипических волокон, регулируя диаметр фибрилл, и влияет на механические свойства кожи [26].

Коллагеновые волокна V типа (составляет менее 5 % коллагена кожи) находятся в меньшем количестве, состоят из одной цепи $\alpha 1$ (V) и двух $\alpha 2$ (V) цепи. Так-

же встречаются волокна, состоящие только из трех $\alpha 1$ (V) цепей. Ранее считалось, что основная функция коллагена V типа – участие в формировании базальной мембраны и стенки сосудов. Однако в последние годы показана его роль в формировании растущих фибрилл более многочисленных коллагеновых волокон I типа [27], поэтому коллаген V типа может быть отнесен к регуляторным коллагенам, образующим фибриллы.

Нефибриллярные коллагены (IV, VI–VIII, XIV типы) не способны образовывать классические фибриллы. Они могут составлять ретикулярные сети, соединять клетки с базальной мембраной, помогать в организации других коллагеновых волокон. Коллагеновые волокна IV типа принимают участие в формировании базальной мембраны, а также находятся в придатках кожи, стенках кровеносных сосудов [28], он образует плоскую сеть за счет связывания C- и N-концов с образованием сначала димеров, затем тетрамеров. Отличительной особенностью коллагена IV типа является повышенное гликозилирование цепей [29].

Коллаген VI типа обладает способностью ингибировать апоптоз фибробластов и может долго определяться в заживающей ране. В якорных пластинках дермо-эпидермального соединения находятся коллагеновые волокна VII типа [30], крайне важного компонента экстрацеллюлярного матрикса, удерживающего структурную целостность кожи [31]. Коллаген VII типа связывает между собой слои дермы и с базальной мембраной. При заживлении раны коллаген VII типа может поддерживать миграцию дермальных фибробластов, регулировать экспрессию цитокинов в макрофагах. В исследованиях при введении коллагена VII типа в раны происходило снижение экспрессии фиброгенных TGF- $\beta 2$ и α SMA, при увеличении экспрессии антифиброгенного TGF- $\beta 3$, что представляет интерес для контроля фиброобразования в процессе заживления раны [25]. Коллаген XIV типа в заживающей ране способен снижать пролиферацию и дифференцировку дермальных фибробластов, сохраняя нормальную жизнеспособность клеток.

Образование коллагенового волокна. Синтез коллагеновых волокон в коже осуществляется дермальными фибробластами, активированными TGF β (фактор, регулирующий экспрессию, отложение и обмен белков). Дермальные фибробласты способны синтезировать волокна коллагена в большей мере, чем в других тканях, так как коллаген имеет чрезвычайно важную структурную функцию в коже [32]. При этом важным условием инициации синтеза коллагена является достаточный уровень механического натяжения на фибробластах. Фибробласты также ответственно за деградацию волокнистых и аморфных белков межклеточного вещества, они осуществляют свою функцию, взаимодействуя с окружающей средой.

Образование коллагеновых волокон с дальнейшим объединением их в пучки фибрилл называется фибриллогенезом. Молекула коллагена очень чувствительна к однонуклеотидным вариантам (ОНВ) и мутациям в генах, отвечающих за его синтез и сборку (фолдинг). В результате мутационных и эпигенетических процессов формируется коллаген с нарушенными биомеханическими свойствами [33].

Синтез коллагеновых волокон – это сложный процесс, включающий несколько стадий, начинающийся в фибробласте (сборка полипептидной цепи на рибосомах фибробласта) и продолжающийся в межклеточном веществе. Сборка молекулы коллагена включает такие шаги, как ассоциацию, сворачивание, секрецию, обработку проколлагена и перекрестное сшивание молекул [14].

Синтез молекулы коллагена начинается с образования предшественника – проколлагена, состоящего из про- α -цепей. Сборка и правильная укладка проколлагена происходит внутри эндоплазматического ретикула [34]. Каждая цепь сворачивается в левозакрученную спираль, затем 3 α -цепи сходятся в C-концах, с образованием дисульфидных связей. Структура из 3 цепей стабилизируется и сворачивается в правую тройную суперспираль. Направление сшивки происходит от C-конца к N-концу подобно застежке молнии [14]. Соединение трех α -цепей происходит за счет соединения C-концевых пропептидов, боковая ассоциация происходит в аппарате Гольджи и затем тройные спиральные молекулы секретируются из клетки, а N- и C-концевые пропептиды удаляются [35].

После образования суперспирали протеинкиназы удаляют C- и аминоконцевые (N)-концевые большие глобулярные домены, между некоторыми остатками лизина и гидроксизина образуются поперечные связи и таким образом формируется трехспиральный мономер коллагена – тропоколлаген [36]. Молекула тропоколлагена транспортируется в сеть Гольджи, где она упаковывается в специальные секреторные везикулы, после чего секретируется во внеклеточную среду.

В межклеточном веществе получается тропоколлаген с короткими N- и C-концевыми телопептидами и центральным трехспиральным доменом. N-концевой пропептид из молекулы проколлагенов I и III типов удаляет дезинтегрин и металлопротеаза с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) [37, 38]. C-концевой пропептид отщепляет проколлаген C-протеиназа-2/костный морфогенетический белок-1. Также отщепление N- и C-пропептидов коллагена III типа возможно мепринами α и β , таким образом высвобождается зрелый белок, который впоследствии собирается в фибриллы.

Тропоколлаген представляет собой левозакрученную спираль, состоящую из трех α -цепей. При этом один виток спирали состоит из триады аминокислот (называемой коллагеновым доменом) [39], в которых третья аминокислота всегда глицин, вторая или первая – пролин или гидроксипролин, вместо пролина и гидроксипролина может быть любая [40]. Пролин или гидроксипролин обеспечивают стабильность третичной структуры молекулы коллагена. Таким образом, глицин занимает около трети всех аминокислот, а пролин и гидроксипролин вместе – около 23 %. При этом из всех запасов гидроксипролина организма около 99,8 % содержится в коллагене [41].

Важность пролина в синтезе коллагена доказывают исследования нарушения функции пролидазы (фермент, освобождающий пролин), которое имеет место при ряде дерматологических симптомов, связанных с дефицитом пролина [42]. Эндогенного синтеза пролина может быть недостаточно для обеспечения всех потребностей при синтезе коллагена. Для синтеза коллагенового волокна важно достаточное количество специфичных коллагену аминокислот, поступающих с пищей. А при использовании мезотерапии (или биоревитализации) с целью повышения качества и количества коллагеновых волокон в коже важно достаточное содержание специфичных аминокислот в используемом препарате. Организм также способен синтезировать пролин из аргинина, глутамина и глутамата. Так, исследования показали, что добавление аргинина и орнитина увеличивают синтез и отложение коллагена [43].

Протекание биохимических реакций синтеза коллагеновых волокон требует достаточного обеспечения витаминами и минералами, участвующими на различных посттрансляционных этапах фибрилло-

генеза. Посттрансляционные (т. е. после образования полипептидной цепи на рибосомах) изменения заключаются в отщеплении концевых полипептидов проколлагена N-, C-протеиназами с образованием третичной структуры белка [44]. По сути, посттрансляционные модификации (гидроксилирование, гликолизирование, фосфорилирование) дополняют «вторичный слой информации» к аминокислотной последовательности, обеспечивая тканеспецифичность коллагенов [45].

Одна из важных посттрансляционных реакций, влияющих на характеристику коллагенового волокна, – реакция гидроксилирования пролильных и лизильных остатков. При этом на каждом этапе требуются свои специфические ферменты, например: пролингидроксилаза необходима для гидроксилирования пролина. В структуре фермента пролингидроксилазы в центре находится железо, меняющее свою валентность, и вслед за этим меняется активность фермента. Окисление в двухвалентное железо обеспечивается витамином С и активностью пролингидроксилазы. При этом лизилгидроксилаза требует присутствия ионов Cu^{2+} , поэтому при дефиците меди может нарушаться сшивка молекул коллагена без нарушения образования коллагеновых волокон [43]. Окисление остатков лизина необходимо для образования поперечных связей, стабилизирующих фибриллы и коллагеновые волокна [46]. Примером нарушения реакций гидроксилирования является цинга, когда в условиях дефицита витамина С происходит нарушение образования двухвалентного железа, вслед за ним – нарушение активности гидроксилаз и, как следствие, образование «рыхлого» коллагена [47]. Также дефицит витамина С может оказывать ингибирующее влияние на синтез коллагена и протеогликанов через инсулиноподобный фактор роста 1 [48].

Другие посттрансляционные реакции включают N- и O-связанное гликолизирование, дисульфидное связывание и пролил-цис-транс-изомеризацию [14]. Так, после гидроксилирования пролина начинается гликолизирование селективных остатков 5-гидроксипролина. После гликолизирования происходит изомеризация пролина и 4-гидроксипролина из цис- в транс-форму.

В межклеточном веществе происходит формирование третичной структуры – спонтанное объединение молекул коллагена в более крупные молекулы (шестиугольной или псевдошестиугольной конструкции). Этот процесс происходит с помощью белков и гликопротеинов нескольких классов, включая другие виды коллагена. Фибробласты за счет молекул клеточной адгезии и дендритных расширений взаимодействуют с фибриллами коллагена и способствуют формированию сетчатой структуры из коллагеновых молекул, после чего фибриллы стабилизируются с помощью нековалентных взаимодействий [49]. Молекулы тропоколлагена собираются в микрофибриллы (по 5 штук), затем в фибриллы и коллагеновые волокна [50].

Регуляция биосинтеза коллагена. В среднем физиологическое обновление коллагеновых волокон в коже происходит за 40–60 дней, что зависит от слоя (скорость обновления выше в сосочковом слое, чем в сетчатом) и состояния межклеточного матрикса (концентрация протеогликанов и витаминов, уровня кислотности). Угнетение синтеза коллагеновых волокон происходит при старении, а также под действием факторов внешней среды, в частности под действием УФ-излучения угнетается экспрессия генов коллагенов I и III типов и усиливается протеолитическая активность ферментов.

Экспрессия гена, кодирующего коллаген, и сборка белковой молекулы регулируются на всех стадиях: от уровня ядерной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с изменением степени упаковки хроматина до модификации стабильности матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), направляющейся в рибосому для сборки полипептидной цепи [43]. Интенсивность синтеза регулируется в зависимости от потребностей организма. При этом в регуляции принимают участие индукторы и ингибиторы синтеза коллагеновых волокон (табл. 2).

Таблица 2

Индукторы и ингибиторы синтеза коллагена

Ингибиторы синтеза	Индукторы синтеза
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Инсулиноподобный фактор роста-I (IGF-I)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)
Основные медиаторы воспаления (ИЛ-1, ФНО α и интерферон- γ)	
Интегрины клеточной поверхности фибробласта – рецептор $\alpha 1\beta 1$	Интегрины клеточной поверхности фибробласта – рецептор $\alpha 2\beta 1$
Фактор роста тромбоцитов (PDGF)	Фактор роста тромбоцитов (PDGF)
Гормоны – глюкокортикостероиды	Гормоны – инсулин (через IGF-IR), прогестерон, андрогены
Дефицит ферментов, кофакторов	

Ингибирование транскрипции генов коллагена может осуществляться эпидермальным фактором роста (EGF). Кроме транскрипции генов коллагена, он может снижать стабильность мРНК и стимулировать экспрессию коллагеназы для усиления протеолиза. Другой ингибитор транскрипции – фактор роста фибробластов (bFGF). Фактор роста тромбоцитов (PDGF) может оказывать индукционное и тормозящее действие на синтез коллагена в зависимости от изоформы данного белка.

Основные медиаторы воспаления (цитокины) – ИЛ-1, ФНО α и интерферон- γ – через гетеродимер p50/p65 фактора транскрипции NF- κ B ингибируют транскрипцию генов обеих цепей коллагена I типа.

Взаимодействие фибробластов с коллагеновым внеклеточным матриксом регулирует синтез проколлагена I типа. Взаимодействие пептидов коллагена с интегринными клеточной поверхности индуцирует синтез проколлагена внутри фибробластов. Рецептор $\alpha 2\beta 1$ стимулирует транскрипцию гена коллагена I типа, а сигнал от рецептора $\alpha 1\beta 1$ – ингибируется по принципу обратной связи. В присутствии деградированных коллагеновых молекул этот механизм нарушается. Показано, что в фотоповрежденной коже происходит нарушение передачи сигнала от пептидов коллагена к интегринным клеткам, ведущее к снижению синтеза проколлагена. Происходит это по причине нахождения большого количества фрагментов коллагена, не взаимодействующих с интегринными клетками. При этом изъятые фибробласты из фотоповрежденной кожи обладают схожей синтетической активностью с фибробластами из фотонеповрежденной кожи [51].

Сильными индукторами биосинтеза коллагена являются инсулиноподобный фактор роста-I (IGF-I) и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [52, 53]. IGF-I наиболее активен в отношении синтеза коллагена, а TGF- $\beta 1$ модулирует и другие ключевые компоненты межклеточного вещества, такие как фибриллярные коллагены [54]. В фибробластах кожи TGF- β регулирует продукцию и деградацию коллагена, обеспечивая гомеостаз, сначала он связывается с рецептором TGF- β типа II (T β RII), фосфорилирующий рецептор I типа (T β RI). Таким образом происходит активизация образования гетеромерных комплексов Smad, перемещающихся в ядро и активизирующих гены-мишени TGF- β , включая гены коллагена, фибронектина, декорина и версикана. Активизация генов матричных металлопротеаз происходит при снижении активности комплексом Smad, а ингибиторов матричных металлопротеаз – при повышении [55].

Контроль осуществляется на всех этапах синтеза коллагена за счет регуляции действия ферментов, активность которых может зависеть от содержания различных кофакторов, таких как железо, аскорбиновая кислота, медь, кальций, магний и др. Так, синтез протеогликанов фибробластами является магний-зависимым процессом, а на фоне дефицита магния происходит усиление деградации коллагеновых волокон и поперечных сшивок в них [56]. Некоторые неферментативные модификации, такие как гликирование, окисление и хлорирование, могут быть внеклеточными регуляторными механизмами, влияющими на архитектуру и стабильность тканей [46].

Гормональная регуляция синтеза коллагена возможна через инсулин (через IGF-IR), прогестерон и

андрогены – стимулирующие биосинтез и через глюкокортикоиды – тормозящие биосинтез.

Самосборка коллагена в фибриллярные сети кодируется в самой молекуле коллагена. Таким образом, в физиологических условиях коллаген спонтанно собирается в упорядоченные фибриллы, которые, разветвляясь и сшиваясь, собираются в трехмерную сеть [13]. Решающее значение для трехмерной ориентации сети имеют остатки глицина.

Заключение. Синтез коллагена – это сложный многоступенчатый процесс. Организму нужна слаженная работа всех ключевых агентов в процессе фибрилlogenеза и достаточность всех необходимых нутриентов для протекания биохимических процессов. Любой сбой может приводить к снижению синтеза и/или сборки коллагеновых волокон в коже с нарушенными характеристиками.

Физиологическое снижение синтеза происходит при старении вследствие естественных механизмов. Однако если на приеме у врача косметолога находится пациент со снижением тонуса кожи, несоразмерным возрастным изменениям, стоит задуматься о нарушении механизма коллагенообразования. Сбой синтеза и фолдинга коллагена в коже может быть обусловлен разными генетическими и эпигенетическими факторами.

Реализация Концепции персонализированной медицины обеспечивает развитие индивидуального подхода к пациенту в определении рисков и ранней диагностике, предупреждению заболевания, лечению с учетом индивидуальных особенностей на основании генетических и других биомаркеров [57].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Farage M. A., Miller K. W., Elsner P., Maibach H. I. Characteristic of aging skin. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(1):5-10. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0356>
- Burgeson R. E. The collagens of skin. *Curr. Probl. Dermatol.* 1987;17:61-75.
- Arai K. Y., Hara T., Nagatsuka T., Kudo C., Tsuchiya S. [et al.]. Postnatal changes and sexual dimorphism in collagen expression in mouse skin. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177534>
- Arseni L., Lombardi A., Orioli D. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1407. <https://doi.org/10.3390/ijms19051407>
- Tonniges J. R., Albert B., Calomeni E. P., Roy S., Lee J. [et al.]. Collagen Fibril Ultrastructure in Mice Lacking Discoidin Domain Receptor 1. *Microsc. Microanal.* 2016;22(3):599-611. <https://doi.org/10.1017/S1431927616000787>
- Luczynski M. T., Harrison P. T., Lima N., Krasny L., Paul A., Huang P. H. Spatial localisation of Discoidin Domain Receptor 2 (DDR2) signalling is dependent on its collagen binding and kinase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;501(1):124-130. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.191>
- Ahmed T., Nash A., Clark K. E., Ghibaudo M., de Leeuw N. H. [et al.]. Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of «aging» in dermal collagen. *Int. J. Nanomedicine*. 2017;12:3303-3314. <https://doi.org/10.2147/IJN.S121400>
- Pawlaczyk M., Lelonkiewicz M., Wiczorowski M. Age-dependent biomechanical properties of the skin. *Poster Der. Alergol.* 2013;30(5):302-306. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.38359>
- Solano F. Metabolism and Functions of Amino Acids in the Skin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1265:187-199. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45328-2_11
- Gkogkolou P., Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):259-270. <https://doi.org/10.4161/derm.22028>
- Wahyudi H., Reynolds A. A., Li Y., Owen S. C., Yu S. M. Targeting collagen for diagnostic imaging and therapeutic delivery. *J. Control Release*. 2016;240:323-331. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.007>
- Ozcelikkale A., Dutton J. C., Grinnell F., Han B. Effects of dynamic matrix remodelling on *en masse* migration of fibroblasts on collagen matrices. *J. R. Soc. Interface*. 2017;14(135):20170287. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0287>
- Jansen K. A., Licup A. J., Sharma A., Rens R., MacKintosh F. C., Koenderink G. H. The Role of Network Architecture in Collagen Mechanics. *Biophys. J.* 2018;114(11):2665-2678. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2018.04.043>
- Rodriguez-Pascual F., Slatter D. A. Collagen cross-linking: insights on the evolution of metazoan extracellular matrix. *Sci. Rep.* 2016;6:37374. <https://doi.org/10.1038/srep37374>
- Jones M. G., Andriotis O. G., Roberts J. J., Lunn K., Teer V. J. [et al.]. Nanoscale dysregulation of collagen structure-function disrupts mechano-homeostasis and mediates pulmonary fibrosis. *Elife*. 2018;7:e36354. <https://doi.org/10.7554/eLife.36354>
- Argyropoulos A. J., Robichaud P., Balimunkwe R. M., Fisher G. J., Hammerberg C. [et al.]. Alterations of Dermal Connective Tissue Collagen in Diabetes: Molecular Basis of Aged-Appearing Skin. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153806>
- Walters B. D., Stegemann J. P. Strategies for directing the structure and function of three-dimensional collagen biomaterials across length scales. *Acta Biomater.* 2014;10(4):1488-1501. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.08.038>
- Saunders J. T., Schwarzbauer J. E. Fibronectin matrix as a scaffold for procollagen proteinase binding and collagen processing. *Mol. Biol. Cell.* 2019;30(17):2218-2226. <https://doi.org/10.1091/mbc.E19-03-0140>
- Kadler K. E. Fell Muir Lecture: Collagen fibril formation in vitro and in vivo. *Int. J. Exp. Pathol.* 2017;98(1):4-16. <https://doi.org/10.1111/iep.12224>
- Gistelincx C., Gioia R., Gagliardi A., Tonelli F., Marchese L. [et al.]. Zebrafish Collagen Type I: Molecular and Biochemical Characterization of the Major Structural Protein in Bone and Skin. *Sci. Rep.* 2016;6:21540. <https://doi.org/10.1038/srep21540>
- Bourhis J. M., Mariano N., Zhao Y., Harlos K., Exposito J. Y. [et al.]. Structural basis of fibrillar collagen tri-

- merization and related genetic disorders. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012;19(10):1031-1036.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.2389>
22. Bonté F., Girard D., Archambault J. C., Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell. Biochem.* 2019;91:249-280. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_10
23. Boismal F., Serron K., Dobos G., Zuelgaray E., Bensussan A., Michel L. Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies. *Medicine Sciences (Paris)*. 2020;36(12):1163-1172. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020232>
24. Hoop C. L., Zhu J., Nunes A. M., Case D. A., Baum J. Revealing Accessibility of Cryptic Protein Binding Sites within the Functional Collagen Fibril. *Biomolecules*. 2017;7(4):76. <https://doi.org/10.3390/biom7040076>
25. Tracy L. E., Minasian R. A., Caterson E. J. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(3):119-136. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>
26. Asgari M., Latifi N., Heris H. K., Vali H., Mongeau L. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1392. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01476-y>
27. Park A. C., Phan N., Massoudi D., Liu Z., Kernien J. F. [et al.]. Deficits in Col5a2 Expression Result in Novel Skin and Adipose Abnormalities and Predisposition to Aortic Aneurysms and Dissections. *Am. J. Pathol.* 2017;187(10):2300-2311. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.06.006>
28. Godwin A. R. F., Starborg T., Sherratt M. J., Roseman A. M., Baldock C. Defining the hierarchical organisation of collagen VI microfibrils at nanometre to micrometre length scales. *Acta Biomater.* 2017;52:21-32. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.023>
29. Boudko S. P., Danyelych N., Hudson B. G., Pedchenko V. K. Basement membrane collagen IV: Isolation of functional domains. *Methods Cell. Biol.* 2018;143:171-185. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2017.08.010>
30. Wullink B., Pas H. H., Van der Worp R. J., Kuijter R., Los L. I. Type VII Collagen Expression in the Human Vitreoretinal Interface, Corpora Amylacea and Inner Retinal Layers. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145502>
31. Gebauer J. M., Flachsenberg F., Windler C., Richer B., Baumann U. [et al.]. Structural and biophysical characterization of the type VII collagen vWFA2 subdomain leads to identification of two binding sites. *FEBS Open Bio*. 2020;10(4):580-592. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12807>
32. Sanchez A., Blanco M., Correa B., Perez-Martin R. I., Sotelo C. G. Effect of Fish Collagen Hydrolysates on Type I Collagen mRNA Levels of Human Dermal Fibroblast Culture. *Mar. Drugs*. 2018;16(5):144. <https://doi.org/10.3390/md16050144>
33. Geister K. A., Lopez-Jimenez A. J., Houghtaling S., Ho T. H., Vanacore R., Beier D. R. Loss of function of *Colgalt1* disrupts collagen post-translational modification and causes musculoskeletal defects. *Dis. Model. Mech.* 2019;12(6):dmm037176. <https://doi.org/10.1242/dmm.037176>
34. Amar S., Smith L., Fields G. B. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2017;1864(11 Pt A):1940-1951. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.04.015>
35. Xu S., Xu H., Wang W., Li S., Li H. [et al.]. The role of collagen in cancer: from bench to bedside. *J. Transl. Med.* 2019;17(1):309. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2058-1>
36. DiChiara A. S., Li R. C., Suen P. H., Hosseini A. S., Taylor R. J. [et al.]. A cysteine-based molecular code informs collagen C-propeptide assembly. *Nat. Commun.* 2018;9(1):4206. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06185-2>
37. Toba H., de Castro Brás L. E., Baicu C. F., Zile M. R., Lindsey M. L., Bradshaw A. D. Increased ADAMTS1 mediates SPARC-dependent collagen deposition in the aging myocardium. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016;310(11):E1027-E1035. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00040.2016>
38. Boote C., Palko J. R., Sorensen T., Mohammadvali A., Elsheikh A. [et al.]. Changes in posterior scleral collagen microstructure in canine eyes with an ADAMTS10 mutation. *Mol. Vis.* 2016;22:503-517.
39. Exposito J. Y., Valcourt U., Cluzel C., Lethias C. The fibrillar collagen family. *Int. J. Mol. Sci.* 2010;11(2):407-426. <https://doi.org/10.3390/ijms11020407>
40. Chow W. Y., Forman C. J., Bihan D., Puskarska A. M., Rajan R. [et al.]. Proline provides site-specific flexibility for in vivo collagen. *Sci. Rep.* 2018;8(1):13809. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31937-x>
41. Albaugh V. L., Mukherjee K., Barbul A. Proline Precursors and Collagen Synthesis: Biochemical Challenges of Nutrient Supplementation and Wound Healing. *J. Nutr.* 2017;147(11):2011-2017. <https://doi.org/10.3945/jn.117.256404>
42. Spodenkiewicz M., Spodenkiewicz M., Cleary M., Masier M., Fitisialis G. [et al.]. Clinical Genetics of Prolidase Deficiency: An Updated Review. *Biology (Basel)*. 2020;9(5):108. <https://doi.org/10.3390/biology9050108>
43. Karna E., Szoka L., Huynh T. Y. L., Palka J. A. Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020;77(10):1911-1918. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03363-3>
44. Lu Y., Zhang S., Wang Y., Ren X., Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable Rare Dis. Res.* 2019;8(2):98-107. <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01064>
45. Fidler A. L., Boudko S. P., Rokas A., Hudson B. G. The triple helix of collagens – an ancient protein structure that enabled animal multicellularity and tissue evolution. *J. Cell. Sci.* 2018;131(7):jcs203950. <https://doi.org/10.1242/jcs.203950>
46. Pullar J. M., Carr A. C., Vissers M. C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*. 2017;9(8):866. <https://doi.org/10.3390/nu9080866>
47. Kalamajski S., Bihan D., Bonna A., Rubin K., Farndale R. W. Fibromodulin Interacts with Collagen Cross-linking Sites and Activates Lysyl Oxidase. *J. Biol. Chem.* 2016;291(15):7951-7960. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.693408>
48. Padayatty S. J., Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 2016;22(6):463-493. <https://doi.org/10.1111/odi.12446>
49. Kanta J. Collagen matrix as a tool in studying fibroblastic cell behavior. *Cell. Adh. Migr.* 2015;9(4):308-316. <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1005469>
50. Zitnay J. L., Li Y., Qin Z., San B. H., Depalle B. [et al.]. Molecular level detection and localization of mechanical damage in collagen enabled by collagen hybridizing peptides. *Nat. Commun.* 2017;8:14913. <https://doi.org/10.1038/ncomms14913>
51. Tong T., Park J., Moon Y., Kang W., Park T. α -Ionone Protects Against UVB-Induced Photoaging in Human Dermal Fibroblasts. *Molecules*. 2019;24(9):E1804-1826. <https://doi.org/10.3390/molecules24091804>
52. Cheong M. L., Lai T. H., Wu W. B. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β -induced collagen expression in human endometrial stromal cells. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210765>
53. Plou J., Juste-Lanas Y., Olivares V., Del Amo C., Borau C., García-Aznar J. M. From individual to collective 3D cancer dissemination: roles of collagen concentration and TGF- β . *Sci. Rep.* 2018;8(1):12723. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30683-4>
54. Shin J. W., Kwon S. H., Choi J. Y., Na J. I., Huh C. H. [et al.]. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(9):2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>
55. Nigdelioglu R., Hamanaka R. B., Meliton A. Y., O'Leary E., Witt L. J. [et al.]. Transforming Growth Factor (TGF)- β Promotes de Novo Serine Synthesis for Collagen Production. *J. Biol. Chem.* 2016;291(53):27239-27251. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.756247>
56. Castiglioni S., Leidi M., Carpanese E., Maier J. A. Extracellular magnesium and in vitro cell differentiation: different behaviour of different cells. *Magnesium Res.* 2013;26(1):24-31. <https://doi.org/10.1684/mrh.2013.0330>
57. Orth M., Averina M., Chatzipanagiotou S., Faure G., Haushofer A. [et al.]. Opinion: redefining the role of the physician in laboratory medicine in the context of emerging technologies, personalised medicine and patient autonomy ('4P medicine'). *J. Clin. Pathology*. 2019;72(3):191-197. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204734>

Сведения об авторах:

Борзых Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; тел.: 89304160455; e-mail: kurumchina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; тел.: 88216700220; e-mail: naschnaider@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Карпова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, пластический хирург, профессор кафедры кожных болезней и косметологии; тел.: 879857601641; e-mail: elena-karpova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; тел.: 83912201901; e-mail: stk99@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Демина Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО; тел.: 89104909159; e-mail: demina.om@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>

Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии; главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии; тел.: 88216700220; e-mail: nreginaf77@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

© Коллектив авторов, 2021

УДК 615.03

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16109>

ISSN – 2073-8137

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ПУТИ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Ю. В. Олефир¹, Б. К. Романов¹, В. Г. Кукес¹, Д. А. Сычев²,
А. Б. Прокофьев¹, О. К. Парфенова³, Н. Г. Сидоров⁴, Т. В. Александрова¹

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF SOCIALLY SIGNIFICANT HUMAN DISEASES AND WAYS OF ITS DRUG CORRECTION

Olefir Yu. V.¹, Romanov B. K.¹, Kukes V. G.¹, Sychev D. A.²,
Prokofiev A. B.¹, Parfenova O. K.³, Sidorov N. G.⁴, Aleksandrova T. V.¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Scientific Institution of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

⁴ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Рассмотрена роль окислительного стресса в развитии социально значимых патологий и подходы к его нейтрализации. Показано, что механизм возникновения окислительного стресса одинаков при различных патологиях, однако последствия его развития могут отличаться. Окислительный стресс является одним из основных факторов патогенеза тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, сопровождающихся накоплением в крови и в тканях кислых продуктов и повышением уровня провоспалительных цитокинов. Целью работы было определение роли антиоксидантов в терапии различных социально значимых заболеваний, а также разбор и выявление основных этапов развития окислительного стресса, основных путей его медикаментозной коррекции. Представлены различные классификации антиоксидантных лекарственных средств, а также рассмотрены фармакотерапевтические возможности отечественных малотоксичных антиоксидантов: препарата, содержащего янтарную кислоту, инозина, никотинамида и рибофлавина, этилметилгидроксипиридина малата и этилметилгидроксипиридина сукцината.

Ключевые слова: окислительный стресс, COVID-19, антиоксиданты, янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин, этилметилгидроксипиридина малат, этилметилгидроксипиридина сукцинат