

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.585

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18023>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Н. Н. Потекаев^{1,2}, О. Б. Борзых³, Е. И. Карпова¹, М. М. Петрова³,
Н. А. Шнайдер^{3,4}, О. М. Демина¹, М. А. Затолокина⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

³ Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Курский государственный медицинский университет, Российская Федерация

MODERN VIEW ON PATHOGENETIC MECHANISMS OF AGE-RELATED SKIN CHANGES

Potekaev N. N.^{1,2}, Borzykh O. B.³, Karpova E. I.¹, Petrova M. M.³,
Shnyder N. A.^{3,4}, Demina O. M.¹, Zatolokina M. A.⁵

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Department of Health, Russian Federation

³ V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

⁴ V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Kursk State Medical University, Russian Federation

Старение – генетически детерминированный, неизбежный процесс снижения функциональной активности органов и тканей. Старение кожи представляет особый интерес, так как кожа является наибольшим видимым органом человека и самые ранние проявления старения могут быть отмечены именно на коже. Кожа также является своего рода защитной границей для всех внутренних органов и тканей, поэтому, с одной стороны, подвергается в большей степени влиянию внешних факторов, с другой – снижению ее защитных свойств при старении может оказывать влияние на подлежащие органы. В эстетической косметологии чаще всего возникает потребность в восстановлении утраченной функции поддержания формы. При этом большое количество методик эстетической медицины направлено на повышение ригидности дермы за счет формирования фиброза. В обзоре приведены аргументы в пользу необходимости пересмотра тактики, способствующей только укреплению кожи и формированию фиброза.

Ключевые слова: старение кожи, внутреннее старение, внешнее старение, инволюционные изменения внеклеточного матрикса кожи

Aging is a genetically determined, inevitable process of reducing the functional activity of all organs and tissues. Skin aging is of particular interest since the skin is the largest visible human organ and the earliest manifestations of aging can be noted on the skin. Also, the skin is a protective border for all internal organs and tissues, therefore, on the one hand, it is more influenced by external factors, on the other hand, a decrease in its protective properties during aging can affect the underlying organs. In aesthetic cosmetology, most often we are faced with the need of patients to restore the lost function of shape maintaining (which causes wrinkles and a decrease in skin elasticity). At the same time, a large number of aesthetic medicine techniques are aimed at increasing the rigidity of the dermis, due to the formation of fibrosis. The review provides arguments in favor of the need to revise tactics that only contribute to strengthening the skin and the formation of fibrosis.

Keywords: skin aging, internal aging, external aging, involutional changes in the extracellular matrix of the skin

Для цитирования: Потекаев Н. Н., Борзых О. Б., Карпова Е. И., Петрова М. М., Шнайдер Н. А., Демина О. М., Затолокина М. А. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(1):98-104. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18023>

For citation: Potekaev N. N., Borzykh O. B., Karpova E. I., Petrova M. M., Shnayder N. A., Demina O. M., Zatolokina M. A. MODERN VIEW ON PATHOGENETIC MECHANISMS OF AGE-RELATED SKIN CHANGES. *Medical News of North Caucasus*. 2023; 18(1):98-104. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18023> (In Russ.)

АФК – активные формы кислорода
ВКМ – внеклеточный матрикс
ГАГ – гликозаминогликаны
ГК – гиалуроновая кислота

ММП – матриксные металлопротеазы
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
УФ – ультрафиолет
TGF – трансформирующий фактор роста

С возрастом все органы человека снижают функциональную активность и работоспособность, данный процесс генетически детерминирован [1]. При старении происходит кумулятивное повреждение молекул и клеточных функций в результате взаимодействия биологических, физических и биохимических процессов [2]. Кожа является первым защитным барьером между организмом и окружающей средой, именно поэтому она в большей степени подвергается действию внешних и внутренних факторов [3]. Визуально именно на коже в большей степени заметны возрастные изменения [4]. Старение в первую очередь влияет на механическую целостность дермы: в дерме повышается жесткость и снижается способность восстанавливать форму после растяжения. Клинические проявления старения кожи: мелкие морщины, потеря эластичности, повышенная растяжимость [5]. Но это лишь внешние проявления старения, при старении нарушается поддержание функциональной и анатомической целостности кожи, в результате снижаются разные её функции – защитная (кожа становится тоньше, жестче, менее натянута, менее гибкой), способность к восстановлению, поддержание внешнего вида (морщины, пятна, дряблость) [6]. Также при старении снижается выработка поверхностных липидов, в результате увеличивается частота ксероза, зуда, раздражения кожи у пожилых [7].

Подавляющее большинство современных методик, используемых в эстетической медицине, направлено на повышение жесткости дермы, в том числе за счет создания фиброза. Однако при старении и так повышается жесткость коллагенового каркаса [8], и в этом существует противоречие с общей тактикой, используемой в эстетической медицине. Поэтому целью обзора стала систематизация данных разных исследований относительно патофизиологических процессов, происходящих при старении кожи, с целью дальнейшего поиска патогенетически обоснованной терапии инволюционных изменений дермы.

Клинические проявления старения

Функциональные нарушения кожи проявляются в виде клинических признаков старения: появления морщин и снижения эластичности. При этом существуют различия в клинической картине фото- и хроностарения. Фотостарение имеет характерные клинические проявления в виде грубых и глубоких морщин, утолщенной с гиперкератозом кожи, нарушения пигментации [9]. В процессе биологического старения происходит прогрессирующая атрофия дермы, с уменьшением выработки коллагена и увеличением его деградации.

При старении происходит постепенное уменьшение эластичных волокон, что снижает способность кожи к изгибу, приводит к снижению ее устойчивости, образованию морщин. Если первые мелкие морщины затрагивают только слой эпидермиса, то более глубокие уже задействуют дерму, а самые глубокие формируют изгиб границы между дермой и подкожно-

жировой клетчаткой (ПЖК), с уменьшением толщины дермы в месте морщины [10]. Жесткость ПЖК обратно пропорциональна ее толщине, с возрастом происходит уменьшение толщины ПЖК. При УФ-облучении происходит также снижение ПЖК с повышенным отложением нерастворимого коллагена, заменяющего жировую ткань и вызывающего увеличение толщины дермы. Эти процессы могут дополнительно изменять механические свойства стареющей кожи. Некоторые модели старения показали, что увеличение плотности дермального коллагена приводит к усилению выраженности морщин (что противоречит основной парадигме укрепления кожи при борьбе со старением) [11].

При хронологическом старении в возрасте около 30 лет замедляется обновление клеток, также происходят определенные гормональные изменения, отражающиеся на состоянии кожи [12]. У женщин основные клинические проявления возрастных изменений кожи начинаются в возрасте после 35 лет. Так, по данным одного из исследований, средний возраст пациенток с отчетливыми морщинами в углах глаз составлял 36,5 лет, а эластичность кожи в углах глаз быстро снижается в возрасте старше 40 лет [13].

Гомеостаз кожи поддерживается мезенхимальными стволовыми клетками во внутреннем слое дермы и эпидермальными стволовыми клетками во внешнем слое эпидермиса, которые теряются при старении [14]. Источники стволовых клеток, поддерживающих процесс заживления раны, – волосяные фолликулы и адипоциты ПЖК с возрастом также истощаются [15]. Мезенхимальные клетки жировой ткани способны не только заживлять участки воспаления и повреждения, но также секретировать многочисленные прорегенераторные, антифиброзные и антиапоптотические сигнальные молекулярные факторы и факторы роста [16]. В результате изменений при хроностарении кожа становится еще более уязвима к факторам внешней среды из-за замедления обновления клеток и снижения барьерных функций кожи [17]. В фотостаренной коже происходит замена адипоцитов ПЖК фиброзными структурами, вызванная переходом адипоцитов в миофибробласты [18]. Таким образом, переход адипоцитов в миофибробласты также может быть одним из проявлений старения.

Этиологические факторы старения

Основные факторы окружающей среды, воздействующие на старение кожи: солнечное излучение (УФ-лучи, видимый спектр и инфракрасное излучение), загрязнение атмосферы и табачный дым [19]. Внешние факторы могут вызывать окислительный стресс в коже, негативно влиять на мутации ДНК, микроциркуляторную систему кожи, препятствовать заживлению, оказывать токсическое действие на кератиноциты и фибробласты, увеличивать экспрессию металлопротеаз и тропоэластиина, увеличивать экспрессию малых протеогликанов и снижать синтез проколлагена [20]. Дополнительные факторы, влияющие на старение кожи: факторы образа жизни (эмоциональный стресс, курение, особенности диеты, нарушение сна и пр.), метаболические изменения в

организме (диабет, менопауза, хронические воспалительные заболевания) [21]. Повышенное образование конечных продуктов гликирования тесно связано с повреждением кожи. Гликирование может быть повышено при сахарном диабете, избыточном поступлении простых углеводов, а также при снижении работы антигликационной системы. Гликирование способствует окислению, в результате чего нарушаются процессы восстановления тканей, что связано с повреждением коллагена I и IV типов [22]. Клинически это проявляется в виде снижения гибкости и жесткости, повышения восприимчивости к механической стимуляции, снижения способности к заживлению раны [23]. Все эти факторы говорят о том, что дерматологи и косметологи должны заниматься не только улучшением внешнего вида кожи, но и её здоровьем.

Основная причина биологического старения кожи – старение клеток дермы. В результате происходит замедление роста и снижение пролиферативной способности клеток, а также изменение биогенеза внеклеточных везикул. В более старых клетках происходит увеличение фазы G0/G1 и уменьшение S и G2/M [24]. Внеклеточные везикулы (мессенжеры для межклеточной коммуникации) – фосфолипидные двухслойные структуры, доставляющие активные грузы (нуклеиновые кислоты, липиды, белки). Таким образом они участвуют в регуляции различных физиологических и патологических процессов (включая иммунную регуляцию, рост клеток, дифференцировку) [3]. Изучение внеклеточных везикул является перспективным в отношении диагностики процессов, связанных со старением, а также может выступать как возможный таргет для лечения возрастных изменений кожи.

Существует множество теорий биологического старения: клеточная теория (укорочения теломер), хроническое возраст-зависимое воспаление (повышенное высвобождение провоспалительных мессенжеров), окислительно-воспалительная теория (митохондриальный окислительный стресс нарушает работу регуляторных систем), генетическая теория (нарушение регуляции генов, участвующих в старении) [25–27]. Проводятся многочисленные исследования, выявляющие гены и эпигенетические факторы, участвующие в старении и определяющие «гены молодости» [28–30]. В общем было найдено достаточно большое количество генов, связанных со старением, но основного «гена-переключателя» не идентифицировано. Проводятся протеомные анализы, направленные на выявление белков, участвующих в старении кожи [31].

Так как существует несколько факторов внешней среды, влияющих на старение, взаимно усиливающих друг друга, термин «фотостарение» может быть преобразован в термин «внешнее старение», что включает в себя различные процессы, происходящие в коже под действие УФ-лучей и других факторов внешней среды. Биологическое старение (хроностарение) относится к внутреннему старению.

Общие механизмы старения кожи

Клеточный состав дермы намного меньше такового в эпидермисе и представлен фибробластами, иммунными клетками (гистиоциты, тучные клетки, дендриты кожи) и эндотелиальными клетками. Но в молекулярном механизме старения в большей степени задействованы фибробласты, которые имеют мезенхимальное происхождение. В молодой коже фибробласты находятся в механическом натяжении за счет внеклеточного матрикса (ВКМ), они сохраняют свою удлиненную форму. При старении фибробласты уменьшаются в размере, укорачиваются из-за нарушения прикрепления к компонентам ВКМ, вследствие его

деградации. При изменении морфологии фибробластов снижается продукция TGF- β , повышается уровень матриксных металлопротеаз (ММП) и активных форм кислорода (АФК). В эксперименте фибробласты в состарившейся коже восстанавливали свою активность в интактном ВКМ [32].

В процессе старения кожи молекулярные инволюционные изменения происходят со всеми компонентами внеклеточного матрикса. Коллаген чаще всего становится более ригидным, фрагментированным, с нарушениями. В молодой коже коллагеновые фибриллы плотно упакованы, хорошо организованы, в возрастной – фрагментированы и грубо распределены в коже [33].

Изменение коллагеновой сети приводит к нарушению механического взаимодействия между фибробластами и внеклеточным матриксом, в результате чего снижается синтетическая активность фибробластов, еще больше нарушая сеть коллагена. Снижение синтеза коллагена I типа происходит по причине снижения синтеза мРНК коллагена I типа, в результате подавления активности комплекса TGF- β /Smad/CTGF/проколлаген [34].

Дермо-эпидермальное соединение связано с дермальным ВКМ через белковую сеть, содержащую коллагены I, IV, V, VI, XV типов и ламинин. При этом адгезионная прочность постоянно уменьшается с возрастом, ускоренное старение коррелирует со старением сетчатых гребней, уменьшением их высоты и уменьшением кожных папиллярных выступов. Экспрессия коллагена на границе дермы и эпидермиса может подавляться УФ-лучами. Тонкие эпидермальные морщины возможны только на молодой коже (когда имеется достаточная адгезия на уровне дермо-эпидермального сочленения), в дальнейшем происходит формирование глубоких морщин, захватывающих кожу. С возрастом дермо-эпидермальное соединение уплощается, в результате уменьшается поверхность обмена между эпидермисом и дермой, уменьшается поток питательных веществ, снижается пролиферация кератиноцитов [35].

Старение также вызывает перераспределение подкожного жира, что усиливается под действием УФ-лучей. Адипоциты жировой ткани способны дифференцироваться в миофибробласты, участвующие в различных физиологических и патологических процессах, в том числе заживлении ран, гипертрофическом рубцевании, росте волос и старении кожи [10].

При старении в коже повышается уровень матриксных металлопротеаз (ММП-1, 2, 3, 9, 10, 11, 13, 17, 26, 27) [36]. Также, по данным некоторых исследований, снижается уровень ингибиторов матриксных металлопротеаз (TIMP-1) [37]. Дисбаланс между активностью матриксных металлопротеаз и их ингибиторов приводит к еще большему нарушению структуры дермы.

Основной причиной повышения ММП является увеличение АФК, которые появляются под воздействием УФ-излучения, а также метаболически генерируемых прооксидантов. Окислительные повреждения более очевидны при фотостарении (что выражается более глубокими морщинами). Источниками ММП при естественном старении являются фибробласты кожи, а при фотостарении они дополнительно вырабатываются эпидермальными кератиноцитами.

При фрагментации молекул коллагена высвобождается большое количество провоспалительных медиаторов. Потеря контакта фибробласта с ВКМ кожи также инициирует выработку провоспалительных медиаторов и ММП. Таким образом поддерживается

активность самоподдерживающегося цикла, производящего большое количество биоактивных молекул, которые после деградации ВКМ могут поступать в кровотоки, транспортироваться по всему организму, обладая потенциальной возможностью оказывать системное воздействие на старение [2].

Многие авторы указывают, что «состарившийся» фенотип дермальных фибробластов – следствие не их клеточного возраста, а утраченных связей с ВКМ в результате многолетнего постепенного разрушения ММП, обусловленного окислительным метаболизмом, который ускоряется окислительными атаками, вызванными солнечным УФ-облучением. Так, фибробласты, собранные у лиц старше 80 лет, сохраняют способность к функциональной активации. В частности, после инъекции ретикулированной ГК в состарившуюся кожу заметно улучшается растяжение фибробластов с сопутствующей активацией пути TGF- β /CCN2, что приводит к увеличению выработки коллагена, который развивается в плотные пучки зрелого коллагена с характерным D-интервалом. Местное применение ретинола (метаболита витамина А) увеличивает выработку коллагена и снижает экспрессию ММП-1 в коже человека [38].

Патофизиология внешнего старения

Основной механизм, запускающий изменения кожи при фотостарении, называют окислительным стрессом, он оказывает негативное влияние на клеточные процессы, такие как репликация ДНК [39]. Инфракрасное излучение также неблагоприятно воздействует на кожу: увеличивает количество тучных клеток, экспрессию триптазы; хроническое воздействие индуцирует ангиогенез и клеточные воспалительные инфильтраты, повреждает дермальный внеклеточный матрикс и белковые структуры дермы.

При фотостарении снижение выработки коллагена под действием УФ-облучения связано с путем TGF- β /Smad: УФ-лучи подавляют рецептор TGF- β II типа. Снижение выработки коллагена в фибробластах под действием УФ-облучения также может быть связано с изменением механического натяжения: в фотосостаренной коже фибробласты находятся в механическом расслаблении из-за контакта с фрагментированным или аморфным коллагеном и имеют меньшее количество актина. При сниженном механическом напряжении сигналы через MAPK или TGF- β неэффективно передаются в ядро, и последующая транскрипция генов ингибируется [40].

При старении также повышается скорость биодegradации внеклеточного матрикса, в том числе коллагеновых волокон, и наибольший вклад в разрушение – у УФ-облучения [41]. При этом начальный механизм запускается при образовании АФК после облучения. Основные мишени для ММП белки ВКМ, включая все виды коллагенов, эластина и протеогликанов. Также ингибируется экспрессия гена проколлагена, поэтому УФ-облучение приводит к повреждению кожи в результате деградации коллагена и ингибирования синтеза проколлагена. Накопление фотоповреждения приводит к образованию морщин. Воздействие УФ на кожу ведет к повышению провоспалительных цитокинов, поэтому одно из направлений предотвращения старения – коррекция хронического воспаления [42].

При фотостарении в коже образуются скопления неорганизованных эластических волокон («солнечный эластоз»), утративших свою функциональность вследствие повышения активности ММП, способных расщеплять эластические волокна. Также в результате фотоповреждения и старения кожи снижается способность к синтезу эластических волокон.

Патофизиология внутреннего старения

При биологическом старении в коже накапливаются синтетически неактивные фибробласты, в результате чего снижается синтез белков внеклеточного матрикса, и, как следствие, нарушается поддерживающий внеклеточный каркас. Для белкового состава ВКМ выделен отдельный термин «матрисома» (core matrixome), объединяющий 43 субъединицы коллагена, 35 протеогликанов, 200 гликопротеинов (включая CCN) [43]. Стареющие фибробласты экспрессируют большее количество эндогенных оксидантов, протеаз, богатый цистеином белок 1 (CCN1) и более низкие уровни проколлагена и гиалуроновой кислоты. Основная функция белков CCN – связываться с белками ВКМ и участвовать в воспалении, взаимодействии клеток с матриксом, регуляции синтеза белков ВКМ, заживлении ран. Основные механизмы, связанные с CCN1-индуцированным изменением микроокружения кожи: снижение выработки ВКМ кожи, таких как коллаген I и III типа, что способствует истончению кожи; индукция ММП, что способствует фрагментации белков ВКМ; повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), что способствует воспалительному микроокружению. На эффекте снижения экспрессии CCN1 основано местное применение ретинола (витамин А 0,4 %) [44]. Хроностарение также способствует повреждению коллагена, но в меньшей степени, чем при фотостарении. Основная причина – в повышении АФК, но образующихся при окислительном метаболизме, а также (при снижении антиоксидантной активности клеток) в результате клеточного старения [45].

Изменения внеклеточного матрикса кожи при старении

Основным регулятором биосинтеза компонентов ВКМ является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). В фибробластах TGF- β контролирует гомеостаз коллагена (синтез и деградацию по пути Smad). АФК ингибируют передачу сигналов от TGF- β (уменьшая биосинтез коллагена) и увеличивают экспрессию ММП. Гены ВКМ (коллагены, фибронектин, декорин и версикан) напрямую регулируются сигналами TGF- β /Smad. При старении взаимодействие фибробластов и ВКМ нарушается из-за фрагментации коллагеновых фибрилл. Это приводит к потере продольного направления фибробластов и механической силы, фибробласты синтезируют меньше белков ВКМ и больше ММП, что нарушает гомеостаз ВКМ кожи. При уменьшении растяжения фибробласта снижается площадь клеточной поверхности [6].

Обмен коллагеновых волокон в нормальных условиях также достаточно медленный, период полураспада зрелого сшитого коллагенового волокна составляет около 15 лет. Однако в ответ на повреждение происходит быстрая деградация коллагена под действием ММП с миграцией иммунокомпетентных клеток в кожу; в результате образуется новый коллаген в ответ на потерю старого. В отличие от реакции заживления раны, окислительный стресс способствует старению кожи. УФ-облучение инициирует синтез ММП кератиноцитами и фибробластами, без последующей выработки коллагена, что приводит к потере коллагена и фрагментации ВКМ [13].

При хроностарении коллагеновая сеть также подвергается ремоделированию, при этом доля сшивков, полученных из LOX, уменьшается относительно количества сшивков, опосредованных гликированием. Связка коллаген-сахар-коллаген увеличивает жесткость тканей, снижает способность коллагена связывать гиалуроновую кислоту, гликозаминогликаны (ГАГ), такие как декорин. Нарушение коллагеновой сети и сети

эластических волокон проявляется в виде нарушения упругости кожи, сниженной способности к заживлению ран. Накопление фрагментированного дермального коллагенового внеклеточного матрикса поддерживает снижение коллагена в состарившейся коже человека. При хроностарении кожи происходит разрушение микрофибрилл, богатых фибриллин, например в сосочковой слое дермы. Так, существуют данные, что фибулин-5 связан с ремоделированием эластических волокон при естественном старении кожи [46, 47].

Изменение ГАГ неоднозначно: так, при хроностарении снижается уровень гепарансульфатов, хондроитинсульфата и гиалуроновой кислоты, а уровни кератинсульфата и дерматансульфата повышаются. При фотостарении кожи повышается количество сульфатированных ГАГ, при этом ГАГ откладываются на эластичном материале сосочковой дермы, увеличивается также содержание низкомолекулярной гиалуроновой кислоты. Другие исследователи отмечают, что в процессе старения уровень гиалуроновой кислоты практически не меняется, однако с возрастом снижается содержание белков, связывающих ГК (НАВПС), а также общее количество сульфатированных гликозаминогликанов. Эти белки регулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток [48]. При фотостарении в очагах солнечного эластоза содержание ГК и сульфатированных гликозаминогликанов повышается [49]. При физиологическом старении снижается экспрессия перлекана, добавление экзогенного перлекана в эксперименте приводило к утолщению эпидермиса [50]. При старении происходит уменьшение молекулярного размера протеогликанов (декорин и версикан). Снижение содержания воды за счет разрушения протеогликанов ведет к нарушению скольжения внутри коллагеновых волокон [51].

Эластические волокна в молодой коже имеют высокоупорядоченную архитектуру, в сосочковой дерме микрофибриллы ориентированы перпендикулярно, богаты фибриллин, в сетчатой дерме эластичные волокна большого диаметра и состоят в основном из эластина. В нормальных условиях эластические волокна имеют очень низкую скорость обновления и должны выдерживать миллиарды циклов растяжения и сжатия, что делает их легкой мишенью для накопления возрастных изменений [38]. С возрастом в коже повышается активность эластазы, в результате чего снижаются эластические свойства кожи.

Эластические волокна при фотоиндуцированном старении изменяются, фрагментируются и накапливаются в коже (солнечный эластоз). Так, отличительным

признаком фотостарения является солнечный эластоз – накопление аморфного эластинсодержащего материала в верхней части дермы, в результате чего теряется эластичность кожи. Причиной возникновения солнечного эластоза считается активизация ММП под действием УФ [13]. При хроностарении эластические волокна меняют структуру от тонкой, одноцепочечной до структуры в виде бисеринки с исчезновением концов фибрилл, простирающихся до эпидермиса [35].

Заключение. Основное направление возрастных изменений кожи – прогрессирующее снижение содержания коллагена, эластина, протеогликанов, увеличение поперечных связей гликирования внутри и между волокнами, в связи с чем белки матрикса становятся фрагментированными, с небольшой пространственной структурой. Изменение микроструктуры кожи тесно связано с изменением механических её свойств. Увеличение жесткости дермы может быть объяснено двумя основными явлениями: увеличением поперечных связей между волокнами и деградацией протеогликанов, приводящих к потере воды и препятствующих скольжению фибрилл внутри волокон [51].

Между естественным и фотостарением существуют клинические и гистологические различия. Так, естественное старение характеризуется дряблостью и мелкими морщинами, гистологически это проявляется в атрофии эпидермиса, уплощении дермо-эпидермального соединения, истончении дермы. Для фотостарения характерна гиперпигментация, с глубокими морщинами и гиперкератозом кожи. Гистологически происходит утолщение эпидермиса, повреждаются структуры дермы с накоплением эластинсодержащего материала – солнечный эластоз [44].

И внутреннее, и внешнее старение приводит к повышению жесткости слоев кожи, что снижает защитные функции и функцию поддержания внешнего вида. Таким образом, потенциально эстетические процедуры, направленные на чрезмерное фиброобразование, могут усиливать изменение жесткости кожи и в перспективе приводить к ускорению старения, увеличению морщин. Последнее требует дальнейшего изучения для выработки наиболее оптимальных с точки зрения физиологии инволюционных изменений кожи тактик эстетической коррекции. Кроме того, при коррекции инволюционных изменений кожи следует учитывать и корректировать все этиологические факторы, влияющие на старение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Bielach-Bazylyuk A., Zbroch E., Mysliwiec H., Rydzewska-Rosolowska A., Kakareko K. [et al.]. Sirtuin 1 and Skin: Implications in Intrinsic and Extrinsic Aging-A Systematic Review. *Cells*. 2021;10(4):813. <https://doi.org/10.3390/cells10040813>
- Kim H. S., Park S. Y., Moon S. H., Lee J. D., Kim S. Autophagy in Human Skin Fibroblasts: Impact of Age. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(8):2254. <https://doi.org/10.3390/ijms19082254>
- Kim H., Lee J. W., Han G., Kim K., Yang Y. [et al.]. Extracellular Vesicles as Potential Theranostic Platforms for Skin Diseases and Aging. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):760. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050760>
- Ghonemy S., Mahmoud Nasr M. M., Soliman M., Hossney H. A. Clinical Skin Aging Score and Risk of Degenerative Cardiovascular Diseases. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2021;14(2):34-40.
- Roshdy H. S., Soliman M. H., El-Dosouky I. I., Ghonemy S. Skin aging parameters: A window to heart block. *Clin. Cardiol.* 2018;41:51-56. <https://doi.org/10.1002/clc.22848>
- Russell-Goldman E., Murphy G. F. The Pathobiology of Skin Aging: New Insights into an Old Dilemma. *Am. J. Pathol.* 2020;190(7):1356-1369. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.03.007>
- Gruber F., Marchetti-Deschmann M., Kremslehner C., Schosserer M. The Skin Epilipidome in Stress, Aging, and Inflammation. *Front. Endocrinol.* 2021;11:607076. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.607076>
- Борзых О. Б., Шнайдер Н. А., Карпова Е. И., Петрова М. М., Демина О. М. [и др.]. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):443-450. [Borzykh O. B., Shnyder N. A., Karpova E. I., Petrova M. M., Demina O. M. [et al.]. Collagen synthesis in the skin, its functional and structural features. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. – Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):443-450. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16108>
- Vierkötter A., Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):227-231. <https://doi.org/10.4161/derm.19858>

10. Kruglikov I. L., Scherer P. E. Skin aging as a mechanical phenomenon: The main weak links. *Nutr. Healthy Aging*. 2018;4(4):291-307. <https://doi.org/10.3233/NHA-170037>
11. Wollina U., Wetzker R., Abdel-Naser M. B., Kruglikov I. L. Role of adipose tissue in facial aging. *Clin. Interv. Aging*. 2017;12:2069-2076. <https://doi.org/10.2147/CIA.S151599>
12. Taniguchi M., Arai N., Kohno K., Ushio S., Fukuda S. Anti-oxidative and anti-aging activities of 2-O- α -glucopyranosyl-L-ascorbic acid on human dermal fibroblasts. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;674(2-3):126-131. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.11.013>
13. Imokawa G., Ishida K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(4):7753-7775. <https://doi.org/10.3390/ijms16047753>
14. Panich U., Sittithumcharee G., Rathviboon N., Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. *Stem. Cells Int.* 2016;2016:7370642. <https://doi.org/10.1155/2016/7370642>
15. Ge Y., Miao Y., Gur-Cohen S., Gomez N., Yang H. [et al.]. The aging skin microenvironment dictates stem cell behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(10):5339-5350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901720117>
16. Gaur M., Dobke M., Lunyak V. V. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(1):208. <https://doi.org/10.3390/ijms18010208>
17. Humbert P., Dréno B., Krutmann J., Luger T. A., Triller R. [et al.]. Recommendations for managing cutaneous disorders associated with advancing age. *Clin. Interv. Aging*. 2016;11:141-148. <https://doi.org/10.2147/CIA.S96232>
18. Kruglikov I. L., Scherer P. E. Skin aging: are adipocytes the next target? *Aging*. 2016;8(7):1457-1469. <https://doi.org/10.18632/aging.100999>
19. Ansary T. M., Hossain M. R., Kamiya K., Komine M., Ohtsuki M. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(8):3974. <https://doi.org/10.3390/ijms22083974>
20. 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>
21. Chen Y., Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2014;13(3):177-190. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140522104422>
22. Potekaev N. N., Borzykh O. B., Medvedev G. V., Petrova M. M., Gavriluk O. A. [et al.]. Genetic and Epigenetic Aspects of Skin Collagen Fiber Turnover and Functioning. *Cosmetics*. 2021;8:92. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8040092>
23. Silva S. A. M. E., Michniak-Kohn B., Leonardi G. R. An overview about oxidation in clinical practice of skin aging. *An. Bras. Dermatol.* 2017;92(3):367-374. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175481>
24. Hwang K. A., Yi B. R., Choi K. C. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Lab. Anim. Res.* 2011;27(1):1-8. <https://doi.org/10.5625/lar.2011.27.1.1>
25. Orioli D., Dellambra E. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. *Cells*. 2018;7(12):268. <https://doi.org/10.3390/cells7120268>
26. Barth E., Srivastava A., Stojiljkovic M., Frahm C., Axer H. [et al.]. Conserved aging-related signatures of senescence and inflammation in different tissues and species. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(19):8556-8572. <https://doi.org/10.18632/aging.102345>
27. Zhuang Y., Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues – the roles of complement system and macrophage. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2014;13(3):153-61. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140522112003>
28. Chang A. L. S., Atzmon G., Bergman A., Bruggmann S., Atwood S.X. [et al.]. Identification of genes promoting skin youthfulness by genome-wide association study. *J. Invest. Dermatol.* 2014;134(3):651-657. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.381>
29. Xu J., Spitale R. C., Guan L., Flynn R. A., Torre E. A. [et al.]. Novel Gene Expression Profile of Women with Intrinsic Skin Youthfulness by Whole Transcriptome Sequencing. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165913>
30. Vandiver A. R., Irizarry R. A., Hansen K. D., Garza L. A., Runarsson A. [et al.]. Age and sun exposure-related widespread genomic blocks of hypomethylation in nonmalignant skin. *Genome Biol.* 2015;16(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0644-y>
31. Lehmann S. G., Bourgoignie-Voillard S., Seve M., Rachidi W. Tubulin Beta-3 Chain as a New Candidate Protein Biomarker of Human Skin Aging: A Preliminary Study. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:5140360. <https://doi.org/10.1155/2017/5140360>
32. Quan T., Wang F., Shao Y., Rittié L., Xia W. [et al.]. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(3):658-667. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.364>
33. 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>
34. Ma J., Liu M., Wang Y., Xin C., Zhang H. [et al.]. Quantitative proteomics analysis of young and elderly skin with DIA mass spectrometry reveals new skin aging-related proteins. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13529-13554. <https://doi.org/10.18632/aging.103461>
35. Rittié L., Fisher G. J. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring. Harb. Perspect. Med.* 2015;5(1):a015370. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015370>
36. 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):1337-1348. <https://doi.org/10.1111/bjd.15379>
37. Yokose U., Hachiya A., Sriwiriyanont P., Fujimura T., Visscher M. O. [et al.]. The endogenous protease inhibitor TIMP-1 mediates protection and recovery from cutaneous photodamage. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(12):2800-2809. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.204>
38. 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. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-0459-1>
39. Addor F. A. S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2018;11:437-443. <https://doi.org/10.2147/CCID.S177448>
40. Lago J. C., Puzzi M. B. The effect of aging in primary human dermal fibroblasts. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219165>
41. Shanbhag S., Nayak A., Narayan R., Nayak U. Y. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Adv. Pharm. Bull.* 2019;9(3):348-359. <https://doi.org/10.15171/apb.2019.042>
42. Bocheva G., Slominski R. M., Slominski A. T. The Impact of Vitamin D on Skin Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):9097. <https://doi.org/10.3390/ijms22169097>
43. Hynes R. O., Naba A. Overview of the matrisome – an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2012;4(1):a004903. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004903>
44. 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):427-434. <https://doi.org/10.1159/000371708>
45. Noh E. M., Park J., Song H. R., Kim J. M., Lee M. [et al.]. Skin Aging-Dependent Activation of the PI3K Signaling Pathway via Downregulation of PTEN Increases Intracellular ROS in Human Dermal Fibroblasts. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016;2016:6354261. <https://doi.org/10.1155/2016/6354261>
46. Amano S. Characterization and mechanisms of photoageing-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures. *Exp. Dermatol.* 2016;25(3):14-19. <https://doi.org/10.1111/exd.13085>
47. Langton A. K., Sherratt M. J., Griffiths C. E., Watson R. E. Differential expression of elastic fibre components in

- intrinsically aged skin. *Biogerontology*. 2012;13(1):37-48. <https://doi.org/10.1007/s10522-011-9332-9>
48. Maytin E. V. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. *Glycobiology*. 2016;26(6):553-559. <https://doi.org/10.1093/glycob/cww033>
49. Lee D. H., Oh J. H., Chung J. H. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J. Dermatol. Sci.* 2016;83(3):174-181. <https://doi.org/10.1093/glycob/cww033>
50. Wang S. T., Neo B. H., Betts R. J. Glycosaminoglycans: Sweet as Sugar Targets for Topical Skin Anti-Aging. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2021;14:1227-1246. <https://doi.org/10.2147/CCID.S328671>
51. Lynch B., Bonod-Bidaud C., Ducourthial G., Affagard J. S., Bancelin S. [et al.] How aging impacts skin biomechanics: a multiscale study in mice. *Sci. Rep.* 2017;7(1):13750. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13150-4>

Поступила 07.06.2022

Сведения об авторах:

Потекаев Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава РФ и Департамента здравоохранения Москвы, директор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО; тел.: (4999)400832; e-mail: klinderm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9578-5490

Борзых Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; тел.: (3912)280769, 89304160455; e-mail: kurumchina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3651-4703

Карпова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, пластический хирург, профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО; тел.: (9857)601641; e-mail: elena-karpova@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0510-1022

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; тел.: (3912)201901; e-mail: stk99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8493-0058

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; тел.: (8216)700220; e-mail: naschnaider@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2840-837X

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

Затолокина Мария Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии; тел.: 89510884283; e-mail: marika1212@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9553-1597

© Е. В. Хазова, Д. Д. Сафина, 2023

УДК 616.12:616.34-008.9

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18024>

ISSN – 2073-8137

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е. В. Хазова¹, Д. Д. Сафина²¹ Казанский государственный медицинский университет, Российская Федерация² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Российская Федерация

STATE OF THE GUT MICROBIOTA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Khazova E. V.¹, Safina D. D.²¹ Kazan State Medical University, Russian Federation² Kazan (Volga region) Federal University, Russian Federation

Исследование микробиоты желудочно-кишечного тракта человека представляется одним из инновационных направлений и рассматривается в качестве новой потенциальной мишени в профилактике и лечении кардиоваскулярных заболеваний. Обзор посвящен анализу взаимосвязи кишечной микробиоты и ее метаболитов, которые могут оказывать, в том числе, неблагоприятное влияние на здоровье человека, с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума. Изменения состава кишечной микробиоты – как количественные, так и качественные приводят к значительным нарушениям полостного и мембранного пищеварения, всасывания питательных веществ, к метаболическим и иммунным расстройствам. Представлены возрастные аспекты изменения микробиоты кишечника, её изменения у пациентов с дислипидемией, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью. У пациентов с сердечной недостаточностью охарактеризованы ассоциации между представленностью отдельных бактерий в микробиоте кишечника и уровнем С-реактивного белка, NT-proBNP, эндотелина, показателями эхокардиографии. Изучение микробного разнообразия при сердечной недостаточности является перспективной областью научных исследований, открывающей новые возможности для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: микробиота кишечника, сердечная недостаточность, метаболиты микробиоты кишечника, возрастные аспекты микробиома кишечника