

© ПОТЕКАЕВ Н. Н., БОРЗЫХ О. Б., ШНАЙДЕР Н. А., ПЕТРОВА М. М., КАРПОВА Е. И., НАСЫРОВА Р. Ф.

УДК 616.5-083.4

DOI: 10.20333/25000136-2022-6-24-32

## Генетические аспекты функционирования и деградации коллагеновых волокон в коже

Н. Н. Потекаев<sup>1,2</sup>, О. Б. Борzych<sup>3</sup>, Н. А. Шнайдер<sup>3,4</sup>, М. М. Петрова<sup>3</sup>, Е. И. Карпова<sup>1</sup>, Р. Ф. Насырова<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва 117997, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва 119071, Российская Федерация

<sup>3</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург 192019, Российская Федерация

<sup>5</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань 420008, Российская Федерация

**Резюме.** Состояние коллагеновых волокон в коже напрямую влияет на ее механические свойства, что в свою очередь влияет на внешнее состояние кожи, отражающее возраст человека. Именно поэтому генетические аспекты синтеза, функционирования и деградации коллагеновых волокон большой интерес в косметологии и дерматологии. Достаточно большое количество пациентов обращаются к врачам косметологам с целью коррекции внешних проявлений старения. Классически при этом проводятся процедуры с целью коррекции синтеза коллагена, но для назначения персонализированной патогенетически обоснованной терапии инволюционных изменений кожи необходимо понимание особенностей основных звеньев обмена коллагеновых волокон, включая процессы деградации коллагена. Зная клинико-генетические особенности обмена коллагена у конкретного человека (персоны), можно оценить риск преждевременного старения кожи и составить персонализированную схему ведения пациента. Настоящий обзор посвящен генетическим аспектам функционирования коллагеновых волокон кожи и особенностей их деградации.

**Ключевые слова:** коллаген кожи, деградация коллагена, типы коллагена, кандидатные гены, генетика, однонуклеотидный вариант, персонализированная медицина.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Потекаев НН, Борzych ОБ, Шнайдер НА, Петрова ММ, Карпова ЕИ, Насырова РФ. Генетические аспекты функционирования и деградации коллагеновых волокон в коже. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(6):24-32. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-24-32

## Genetic aspects of functioning and degradation of collagen fibres in the skin

N. N. Potekaev<sup>1,2</sup>, O. B. Borzykh<sup>3</sup>, N. A. Shnyder<sup>3,4</sup>, M. M. Petrova<sup>3</sup>, E. I. Karpova<sup>1</sup>, R. F. Nasyrova<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Research and Practical Center for Dermatology and Cosmetology, Department of Healthcare, Moscow 119071, Russian Federation

<sup>3</sup> Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>4</sup> Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St.-Petersburg, 192019, Russian Federation

<sup>5</sup> Kazan Federal University, Kazan 420008, Russian Federation

**Abstract.** The condition of collagen fibres in the skin directly affects its mechanical properties, which in turn affects the external condition of the skin, reflecting the age of a person. That is why the genetic aspects of the synthesis, functioning and degradation of collagen fibres are of great interest in cosmetology and dermatology. Quite a large number of patients turn to cosmetologists in order to correct the external manifestations of aging. Classically, procedures are carried out to correct collagen synthesis, but development of personalised pathogenetically based therapy of involutinal skin changes requires understanding of features of the main links of exchange in collagen fibres, including the processes of collagen degradation. Knowing clinical and genetic features of collagen metabolism in a particular subject, it is possible to assess the risk of premature skin ageing and develop a personalised patient management scheme. This review is devoted to genetic aspects of functioning of skin collagen fibres and the features of their degradation.

**Key words:** skin collagen, collagen degradation, collagen types, candidate genes, genetics, single-nucleotide variant, personalised medicine.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation.** Potekaev NN, Borzykh OB, Shnyder NA, Petrova MM, Karpova EI, Nasyrova RF. Genetic aspects of functioning and degradation of collagen fibres in the skin. *Siberian Medical Review.* 2022;(6):24-32. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-24-32

### Введение

Дефиниции «коллагеновые волокна» и «неоколлагенез» достаточно часто в последнее время употребляется во врачебной косметологии при описании действия какого-либо коммерческого препарата. При этом врачи - косметологи часто не имеют достаточной фундаментальной подготовки о многообразии функций коллагеновых волокон, считая их ответственными только за механические свойства дермы. Тем не менее,

коллагеновые волокна разных типов в коже обладают множеством функций, которые мы систематизировали в рамках нашего обзора.

Более того, обмен коллагеновых волокон не ограничивается только «неоколлагенезом», то есть синтезом новых коллагеновых волокон. При рассмотрении темы обмена, важно понимать еще и особенности деградации, а также возможные нарушения деградации, ведущие к накоплению «патологического коллагена».

Какие факторы могут влиять на обмен коллагена? Классически выделяются внешние и внутренние факторы, а также модифицируемые (действие которых мы можем изменить) и не модифицируемые факторы (действие которых не можем изменить). Наибольший интерес представляют модифицируемые факторы риска нарушения обмена коллагена в коже, то есть те, которые пациент с помощью врача косметолога может изменить для улучшения состояния кожи и организма в целом (например, питание, инсоляция, физическая активность и прочее) [1]. В то же время, знание не модифицируемых факторов риска, прежде всего генетических предикторов, важно для определения новой персонализированной стратегии во врачебной косметологии [2].

Внеклеточный матрикс кожи может регулировать клеточную морфологию, пролиферацию, миграцию и экспрессию генов [3]. Нарушение обмена коллагеновых волокон может привести как к нарушению архитектуры кожи, так и к ухудшению регенерации и ответа на эстетических процедуры, а также к формированию патологического фиброза [4]. При этом существуют патологические замкнутые круги: нарушение состояния межклеточного матрикса ведет к снижению синтетической активности фибробластов и еще большему нарушению структуры межклеточного матрикса; утолщение коллагеновых волокон (при патологическом фиброзе) ведет к дифференцировке фибробластов в  $\alpha$ -гладкомышечные актин-позитивные, сократительные миофибробласты, приводящие к еще большей выраженности патологического фиброза [5,6]. Таким образом, понимание и учет генетических предикторов обмена коллагеновых волокон кожи лежит в основе персонализированного ведения пациента врачом дерматологом и косметологом [7].

В настоящей работе был проведен анализ российских и международных баз данных, включая MedLine, PubMed, elidrary.ru, Wiley Online Library, Web of Science в период с 2011 по 2021 год (10 лет). В поиске в качестве ключевых слов были использованы такие слова как: коллаген, коллагеновые волокна, генетика коллагена, деградация коллагена, функции коллагеновых волокон, коллагенопатия, коллаген кожи на русском и английском языках. В результате из всех работ было оставлено 56 статей, на основании которых были разобраны разные аспекты функционирования и деградации коллагеновых волокон в коже.

#### *Коллагеновые волокна в коже*

Одна из важнейших функций кожи – защита от механических повреждений – реализуется, благодаря механизму обратимой деформации структуры, и возможна в большой степени за счет коллагеновых волокон [8]. Существуют этнические особенности строения коллагеновых волокон и клеточного состава дермы, но с возрастом кожа становится более тонкой, более ригидной, менее напряженной и менее эластичной [9]. В структуре коллагеновых волокон также происходят изменения. С возрастом коллагеновые волокна становятся более дезорганизованными, в сосочковой дерме диаметр коллагеновых волокон уменьшается, а в сетчатом слое – до 45 лет увеличивается, после 45 летнего возраста – уменьшается, но при этом коллагеновое волокно становится более грубым и ригидным [10].

Коллагеновые волокна составляют большую часть дермы, они образуют высокоорганизованный трехмерный каркас, окружающий клетки. Между ними находится большое количество разнообразных макромолекул, связывающих воду (гликозаминогликаны, фибронектин, тенасцин, фибронектин, эпиморфин и другие) [11]. Коллагеновые волокна имеют однородную ориентацию и дают пассивное натяжение, вызывающее внутреннее натяжение кожи вдоль линий Лангера [12]. При этом волокнистые пучки коллагена соединены эластичными волокнами, что дает возможность реализоваться функции эластичных волокон – возвращать волокна коллагена в исходное состояние после прекращения нагрузки (так называемая адаптация к деформации) [13].

Кроме механической функции, коллаген играет ключевую роль в регуляции миграции и дифференцировке клеток, он имеет сигнальную функцию – с ним связываются белки клеточной поверхности [14]. Взаимодействие коллагена с белками клеточной поверхности может быть через рецепторы, узнающие последовательности аминокислот на молекуле коллагена. Также некоторые белки могут связываться как с коллагеном, так и с интегринами, способствуя адгезии и пролиферации клеток [15, 16]. При распаде коллагеновых волокон высвобождаются пептидные регуляторные факторы, влияющие на дальнейшую регенерацию [17].

У человека, как и других позвоночных, в настоящий момент определено 29 типов коллагена, кодируемых как минимум 45 различными генами [18]. Состав коллагеновых волокон в разных органах меняется в зависимости от функций соответствующего органа [19]. В коже, которая несет механическую нагрузку, преобладает небольшое количество коллагенов, в основном фибриллярных (большее количество коллагена I типа, в меньшей степени – это фибриллярные коллагены III и V типов). Активность синтеза разных типов коллагена в коже можно оценить по RPKM (reads per kilobase per million mapped reads – количество прочтений на килобазу на картированные риды) (табл. 1).

Коллагены I, III, V типов относятся к группе фибриллярных коллагенов. При этом, коллаген I типа распространен во многих тканях, таких как кожа, костная ткань, роговица и склера глаза, стенка кровеносных сосудов. Коллаген I типа, кроме механической функции, имеет сигнальную функцию и принимает участие в организации межклеточного матрикса, влияющего, в свою очередь, на организацию эпидермиса и дермы [20]. Клетки способны напрямую связываться с мономерами коллагена через интегрины  $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 10\beta 1$ ,  $\alpha 11\beta 1$ . Далее этот комплекс участвует в клеточной сигнализации, клеточной адгезии, миграции клеток и ремоделировании коллагенового матрикса [21].

Коллаген III типа является основным коллагеном кожи плода. В коже взрослых его содержание меньше. Также, он представлен в ретикулярных органах, стенках кровеносных сосудов, чаще находится в волокнах вместе с фибриллами коллагена I типа [22].

Коллаген III типа имеет наибольшее значение в полых органах, но также он взаимодействует с тромбоцитами при свертывании крови (тромбоциты

Таблица 1

**Гены, ответственные за строение коллагеновых волокон, их активность и заболевания, вызываемые мутациями в них [33]**

Table 1

**Genes responsible for the structure of collagen fibres, their activity and diseases caused by mutations in them [33]**

Ген, кодируемый им белок/фермент	Локализация в хромосоме	Клинические проявления мутации/полиморфизма	Экспрессия в коже (RPKM)
Фибриллярные коллагены			
COL1A1, кодирующий α1 цепь коллагена I типа	17q21.33, включает 51 экзон	Несовершенный остеогенез, классический тип синдрома Элерса-Данлоса, болезнь Кафе, идиопатический остеопороз	164,508±48,747
COL1A2, кодирующий α2 цепь коллагена I типа	17q21.3, включает 52 экзона	Несовершенный остеогенез, тип VIIB синдрома Элерса-Данлоса, идиопатический остеопороз, атипичный синдром Марфана	190,333±32,009
COL3A1, кодирующий α1 цепь коллагена III типа	2q32.2, включает 51 экзон	Тип IV синдрома Элерса-Данлоса, аортальные и артериальные аневризмы	168,586±46,57
COL5A1, кодирующий α1 цепь коллагена V типа	9q34.3, включает 67 экзонов	Тип I, II синдрома Элерса-Данлоса	7,679±0,808
COL5A2, кодирующий α2 цепь коллагена V типа	2q32.2, включает 55 экзон	Тип I, II синдрома Элерса-Данлоса	6,217±1,778
Сетеобразующие коллагены			
COL4A1, кодирующий α1 цепь коллагена IV типа	13q34, включает 54 экзона	Цереброваскулярные заболевания, патология почек и мышц	1,798±0,45
COL4A2, кодирующий одну из 6 субъединиц коллагена IV типа	13q34, включает 48 экзона	Цереброваскулярные заболевания, патология почек и мышц	5,245±1,325
Коллагены, формирующие филаменты-бусины			
COL6A1, кодирующий α1 цепь коллагена VI типа	21q22.3, включает 35 экзонов	Миопатия Бетлема	65,872±35,541
COL6A2, кодирующий α2 цепь коллагена VI типа	21q22.3, включает 30 экзон	Миопатия Бетлема, склероатоническая мышечная дистрофия Ультрих	68,022±43,357
COL6A3, кодирующий α3 цепь коллагена VI типа	2q37.3, включает 50 экзонов	Миопатия Бетлема, склероатоническая мышечная дистрофия Ультрих, аутосомно-доминантная проксимальная миопатия	68,022±43,357
COL6A5, кодирующий белок, который может взаимодействовать с α1 и α2 цепями коллагена VI типа, с образованием тримера	3q22.1, включает 44 экзона	Экзема	1,896±0,958
COL6A6, кодирующий белок регулирующий взаимодействие эпителиальных клеток с фибронектином	3q22.1, включает 44 экзона	Дерматозы (экзема)	0,183±0,082
Коллагены, формирующие якорные фибриллы			
COL7A1, кодирующий α цепь коллагена VII типа	3q21.1, включает 120 экзонов	Буллезный дистрофический эпидермолиз	62,83±31,474
Фибрилл-ассоциированные коллагены			
COL14A1, кодирующий α цепь коллагена XIV типа	8q24.12, включает 50 экзонов	Повышение риска канцерогенеза	3,173±1,431
Трансмембранные коллагены			
COL17A1, кодирующий α1 цепь коллагена XVII типа	10q25.1, включает 56 экзонов	Генерализованный атрофический и буллезный эпидермолиз	284,358±48,16

взаимодействуют с коллагеном III типа через специфические гликопротеины и неинтегриновые рецепторы), а также он играет важную роль как сигнальная молекула при регенерации тканей (участие в клеточной адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировке через взаимодействие с рецепторами на поверхности клетки, интегринами) [23].

На протяжении жизни человека соотношение волокон коллагена I и III типов меняется в сторону увеличения коллагена I типа [24].

Ген COL3A1 находится «хвост к хвосту» с другим геном фибриллярного коллагена – COL5A2, между ними последовательность нуклеотидов в 22 килобаз (кб), поэтому считается, что они эволюционировали от одного предка [25].

Коллаген V типа имеет большую регуляторную роль и находится в мягких тканях, плаценте, сосудах и хорионе. Без коллагена V типа не возможна сборка фибриллярного волокна коллагена I типа. Он расположен в области N-концевого домена на поверхности фибриллы, в связи с чем считается, что *in vivo* этот тип коллагена определяет место начало сборки фибриллы [26].

Коллаген IV типа, VII типа и ламинин составляют основу базальной мембраны эпидермиса, они обеспечивают якорные участки (закрепление эндотелиальных клеток и кератиноцитов) и барьерные функции эпидермиса [27]. Коллаген IV типа относится к группе сетеобразующих коллагенов и входит в состав базальной мембраны, капсулы хрусталика [28]. Коллаген VI типа относится к коллагенам, формирующим филаменты-бусины, он располагается в микрофибриллах в мягких тканях и хрящах [29].

Коллаген VII типа относится к группе коллагенов, формирующих якорные фибриллы, располагающихся в дермо-эпидермальном соединении и отвечает за прочность этого соединения [30]. Коллаген XIV типа относится к фибрилл-ассоциированным коллагенам и распространен в разных мягких тканях, он взаимодействует с поверхностью фибрилл, регулируя фибрилlogenез [31]. Коллаген XVII типа относится к трансмембранным коллагенам и располагается на поверхности эпидермальных клеток, он является компонентом гемидесмосом (мультипротеиновые комплексы, расположенные на базальной мембране), эти комплексы опосредуют присоединение кератиноцитов к нижележащей мембране [32].

Данные о роли генов, кодирующих коллагены, в физиологических условиях, представленные в таблице 1, подтверждают факт наибольшей экспрессии в коже генов фибриллярных коллагенов (коллагена I и III типов), а также коллагена XVII типа. При повреждении кожи и активизации процессов регенерации в фибробластах также отмечается наибольшая экспрессия генов *COL1A1*, *COL1A2* и *COL3A1* [34]. Экспрессия генов других типов коллагенов имеет следовые количества, так как они не являются структурными белками кожи. Эти гены отвечают за первичную полипептидную последовательность аминокислот в молекуле коллагена, их мутации, а также однонуклеотидные варианты (ОНВ) и полиморфизмы, приводят к нарушению аминокислотной последовательности молекул коллагена с последующим нарушением функции белка. Не все мутации и/или ОНВ приводят к формированию патологического белка, но для каждого кандидатного гена существуют базы данных о патологических мутациях и ОНВ и их вкладе в развитие различных заболеваний человека [2, 35].

Моногенные заболевания, вызываемые мутациями в соответствующих генах, представлены в таблице 1. Однако они имеют сравнительно малую популяционную частоту. Большую распространенность имеют мультифакторные патологии [36], при которых для реализации носительства генетического дефекта кандидатного гена (ОНВ или полиморфизма) в патологический фенотип требуется дополнительное неблагоприятное влияние факторов внешней среды. Такие патологии коллагеновых волокон в России объединены в группу недифференцированных дисплазий соединительной ткани, хотя за рубежом не существует единого термина – разными исследованиями показывается вклад ОНВ /полиморфизмов в развитие переменных по клиническому течению и прогнозу мультифакторных синдромов нарушения коллагенообразования, в том числе в коже.

#### *Деградация коллагена*

Физиологический процесс обновления коллагеновых волокон в среднем занимает от 40 до 60 дней. Деградация коллагена происходит в 2 этапа: на первом – происходит фрагментирование волокон и фибрилл коллагена; на втором – фагоцитоз макрофагами и фиброкластами с последующим расщеплением фрагментов в лизосомах до аминокислот и пептидных последовательностей [37].

Неклеточная фрагментация коллагенов опосредуется протеиназами, но, в целом, зрелое коллагеновое волокно достаточно устойчиво к действию большинства протеиназ, кроме некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП), к которым относятся коллагеназы, стромелизин, цистеиновые катепсины и сериновые протеазы (плазмин). ММП действуют при нейтральном pH, они распознают специфические участки расщепления на молекулах-мишенях [38].

ММП – большое семейство цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в обновлении (ремоделировании) тканей, в расщеплении мембранных рецепторов, изменении активности (активации или деактивации) цитокинов и хемокинов и других важных клеточных функциях, за счет генерации паракринных биоактивных продуктов [39]. Первоначально они секретируются

в виде неактивных зимогенов с пропептидным доменом, который необходимо удалить для активации.

У людей описаны 24 ММП. На основе предпочтительного субстрата активности и структуры описаны 6 групп ММП: коллагеназы (ММП-1, 8, 13); стромелизины (ММП-3, 10, 11); желатиназы (ММП-2,9); матрилизины (ММП-7, 26); ММП мембранного типа (МТ-ММП) и другие [40]. Все матриксные металлопротеиназы имеют 2 домена: субстрат-связывающий и каталитический.

В нормальных условиях коллагеназы могут достаточно часто присоединяться к коллагеновому волокну, но это не всегда приводит к его расщеплению, так как пространственное строение коллагенового волокна не позволяет активизировать каталитический домен. При старении, патологии или повреждениях структура волокна становится более доступной для воздействия каталитического домена.

Некоторые ММП участвуют в высвобождении регуляторных белков, например: ММП-9 и ММП-14 высвобождает роль трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) из комплекса с интегрином  $\alpha\beta$ , а ММП-1 и ММП-3 высвобождают фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). При расщеплении коллагена образуются его биологически активные фрагменты (пептиды) – матрикены, ингибиторами которых являются комплементарные пептиды, наиболее изученным коллагеновым трипептидом является Pro-Gly-Pro (PGP).

Различные компоненты межклеточного матрикса (ламинин, эластин, фибронектин) могут расщепляться большинством ММП, а фибриллярные коллагены (I, II и III типы) расщепляются преимущественно коллагеназами (пептидазами) – ММП 1, 8 и 13 типов. Стромелизины обычно не могут расщепить тройные спиральные области фибриллярных коллагенов. При этом ММП 3 типа является критическим активатором проколлагеназы. Кроме того, ММП 3 типа способна связываться с фибриллярными белками, удерживаясь в тканях и влиять на обновление коллагена и неколлагенового матрикса. По данным исследований также ММП-3 способствует деградация коллагена III и IV типов в коже. После этого фрагменты расщепления денатурируют, образуя желатин, который расщепляется желатиназами (ММП 2 и 9 типов). Кроме того, желатиназа расщепляет нефибриллярные коллагены. При инициации расщепления фибриллярного коллагена коллагеназой происходит расщепление связей между пептидами в полипептидной цепи внутри центральной тройной спирали. В результате чего образуются крупные фрагменты, денатурирующие в желатин, и расщепляющиеся желатиназой. Интерстициальные коллагены (I–III типов) гидролизуются «классическими» коллагенами (ММП 1, 8 и 13 типов) на 2 фрагмента по длине молекулы: 1/4 и 3/4. Но их относительная активность отличается по отношению к разным типам коллагена: ММП 1 типа более активно расщепляет коллаген III типа, ММП 8 типа – коллаген I типа, а ММП 13 типа – коллаген II типа.

ММП 3 типа способна присоединяться к нативной спирали коллагена I типа, но расщепляет ее только после дестабилизации ММП 1 типа [41]. Основные источники ММП в коже – это эпидермальные кератиноциты

и дермальные фибробласты. В меньшей степени продуцирование ММП может быть эпителиальными клетками и иммунocyтaми.

Фибриллярная форма коллагена более устойчива к общему гидролизу, и истинной коллагеназой считается фермент, способный расщепляет неповрежденные связи в тройной спирали коллагенового волокна. При этом некоторые коллагены, такие как коллаген III типа, более чувствительны к гидролизу различными протеазами, так как имеет более «гибкие» потенциальные сайты расщепления. Стромелизины способны расщеплять фибронектин, ламинин, коллаген IV, VII типов, белки клеточной поверхности и другие молекулы, влияющие на дифференцировку и пролиферацию клеток [42].

Из таблицы 2 видно, что в физиологических условиях в коже отмечается низкий уровень экспрессии генов, кодирующих ММП. В коже наиболее изучены три ММП: внутритканевая коллагеназа (ММП 1 типа), в основном экспрессирующаяся в фибробластах, эндотелиальных клетках; стромелизин 1 (ММП 3 типа); желатиназа (ММП 9 типа). ММП принимают участие в физиологических (ремоделирование тканей, морфогенез, миграция, адгезия) и патологических процессах, но их функции продолжают исследоваться, до конца не изучены [43]. Так, например, экспрессия ММП 9 типа повышается при remodelировании ткани, воспалении, а также при нарушении ориентации коллагеновых волокон [44].

Регуляция активности ММП осуществляется разными уровнями регуляции. Клетки могут также сами регулировать синтез этих ферментов. Регуляция осуществляется через поверхностные рецепторы, такие как интегрины, которые передают информацию в клетку о белке и необходимом виде фермента. Так, например, при повреждении кожи, базальные кератиноциты индуцируют ферменты при отрыве их от базальной мембраны и взаимодействии

с коллагеном I типа (в ране). Увеличение количества ММП 1 типа ведет к повышению деградации коллагена I типа, что уменьшает сигналинг коллагеном интегринов, происходит миграция кератиноцитов и снижение выработки ММП 1 типа. ММП 3 типа считается регулятором remodelирования здоровых и патологических тканей [45].

При воспалении в коже возможен повышенный распад коллагеновых волокон, так как TNF $\alpha$  может активировать ММП 1 типа, способствуя коллагенолизу (предположительно активация ММП 1 типа происходит опосредованно через активацию ММП 3 типа).

Непрямое расщепление коллагена может быть при активации плазминогена в плазмин. Фермент проММП-2 (желатиназа А) активируется плазмином в ММП 2 типа. Активированная ММП 2 типа может разрушать коллаген, фибронектин, эластин, желатин (денатурированная форма коллагена) [46].

Внеклеточные фрагменты коллагена подвергаются фагоцитозу фибробластами и макрофагами (лизосомальный путь). Лизосомы сливаются вместе, образуя крупные структуры с фрагментами коллагена и внеклеточного матрикса, подвергаются ферментативному перевариванию цистеиновыми катепсинами. В результате протеолитического расщепления коллагена образуются биологически активные фрагменты – матрикины.

Существуют специфичные ферменты, ингибирующие действие ММП – тканевые ингибиторы ММП (ИММП). Уровень активности ММП находится под строгим контролем ИММП (1, 2, 3, 4), активность которых, в свою очередь, регулируется цитокинами и гормонами. ИММП способны регулировать активность большинства ММП, но предпочтения сохраняются, так ИММП 1 типа (TIMP1) контролирует в основном ММП 1 типа, ММП 3 типа, ММП 9 типа, а ИММП 2 типа (TIMP2) селективен в отношении ММП 14 типа [47]. Для

Таблица 2

**Гены, ответственные за строение ферментов, участвующих в деградации коллагеновых волокон, их активность и заболевания, вызываемые мутациями в них [33]**

Table 2

**Genes responsible for the structure of enzymes involved in degradation of collagen fibres, their activity and diseases caused by mutations in them [33]**

Ген, кодируемый им белок/фермент	Локализация в хромосоме	Клинические проявления мутации / полиморфизма	Экспрессия в коже (RPKM)
Матриксные металлопротеазы			
MMP1, кодирующий матриксную металлопротеиназу 1 типа (пептидазу)	11q22.2, включает 10 экзонов	Патология костно-суставной системы, хроническая обструктивная болезнь легких	Следы
MMP2, кодирующий матриксную металлопротеиназу 2 типа (желатиназу А)	16q12.2, включает 17 экзонов	Синдром Винчестера, синдром узловой артропатии	63,804±22,347
MMP3, кодирующий матриксную металлопротеиназу 3 типа (стромелизин)	11q22.2, включает 10 экзонов	Нарушение remodelирования тканей, развитие атеросклероза, злокачественных новообразований	Следы
MMP8, кодирующий матриксную металлопротеиназу 8 типа	11q22.2, включает 12 экзонов	Нарушение remodelирования тканей, прогрессирование артрита и метастазирования	Следы
MMP9, кодирующий матриксную металлопротеиназу 9 типа (желатиназу)	20q13.12, включает 13 экзонов	Нарушение remodelирования тканей, прогрессирование артрита и метастазирования	1,322±0,782
MMP13, кодирующий матриксную металлопротеиназу 13 типа (пептидазу)	11q22.2, включает 10 экзонов	Нарушение remodelирования тканей, прогрессирование артрита и метастазирования	Следы
Ингибиторы матриксных металлопротеаз			
TIMP1, кодирующий ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа	Xp13.3, включает 5 экзонов	Нарушение remodelирования тканей, прогрессирование метастазирования	12,523±2,84
TIMP2, кодирующий ингибитор матриксных металлопротеиназ 2 типа	17q25.3, включает 5 экзонов	Нарушение гомеостаза тканей, пролиферации, remodelирования тканей, прогрессирование метастазирования	61,764±15,275
TIMP3, кодирующий ингибитор матриксных металлопротеиназ 3 типа	22q12.3, включает 5 экзонов	Нарушение remodelирования тканей, прогрессирование метастазирования, дистрофия глазного дна Сорсби	20,537±6,783

кожи наиболее описаны 3 ИММП – тканевые ингибиторы ММП 1, 2 и 3 типов. При этом в коже в физиологических условиях отмечается определенный уровень экспрессии генов, кодирующих эти ИММП (табл. 2).

Также ингибирующим влиянием на ММП могут обладать активные формы кислорода, которые могут выделяться из фагоцитарных иммунных клеток при воспалении. Гликолизирование коллагена, за счет нарушения сокращения коллагеновой сети, ингибирует продукцию и активацию фибробластами ММП 1 и 2 типов (уменьшение сжатия решетки) [48].

Таким образом, на биомеханические свойства кожи влияет баланс между синтезом коллагеновых волокон, состоянием активности ММП и активности ИММП. Повышение скорости катаболизма коллагена может быть вследствие внутренних (генетические мутации, воспаление, старение) или внешних факторов (физико-химические стрессы, УФ-облучение).

К внутренним факторам, влияющим на баланс обмена коллагена, относятся процессы внутреннего старения, ведущие к снижению функциональной активности фибробластов, и, следовательно, к снижению синтеза коллагеновых волокон, с одновременным постепенным повышением активности ММП.

Основным внешним фактором повреждения коллагеновых волокон является УФ-облучение, при этом наибольшим повреждающим действием обладает УФА, способный проникать до гиподермы и повреждать клетки кожи, коллагеновые и эластичные волокна и другие белки внеклеточного матрикса.

УФ-облучение в большей степени способно поглощать гидрофобные аминокислоты (ароматические – триптофан, тирозин и фенилаланин), в физиологических условиях спрятанные внутри структуры молекулы. При солнечных ожогах происходит денатурация белка, в результате чего гидрофобные аминокислоты становятся более открытыми для поглощения УФ-излучения ароматическими кислотами, и белковая молекула коллагена повреждается. Одновременно происходит повреждение УФ-лучами белков-шаперонов, контролирующих сборку белковой молекулы, ведущее к аномальной сборке молекулы коллагена. Наличие поврежденных и аномальных молекул коллагена повышают чувствительность протеиназ, и в результате всех этих процессов формируется «слабый» коллаген.

Дополнительным фактором повреждающего действия УФ-облучения на молекулы коллагена является активизация перекисного окисления липидов клеточных мембран, со снижением активности антиоксидантных систем и разрушающим воздействием на структуру молекулы коллагена.

Изменение регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса может влиять на течение ряда патологических процессов, включая фиброз, кожные заболевания и злокачественные новообразования [49]. Исследований, однозначно показывающих роль полиморфизмов какой-либо в развитии патологии достаточно мало в связи с многообразием ММП (дефект одной компенсируется активностью другой), они являются взаимозаменяемы с разной степенью эффективности. Тем не

менее, исследованиями показана роль полиморфизма генов ММП2, ММП7 и ММП9 в развитии депрессии, атеросклероза, аутоиммунных заболеваний.

#### *Нарушение деградации волокна коллагена*

Как сказано выше, нарушение естественного процесса обмена коллагеновых волокон может быть по причине снижения активности действия ММП, а также при чрезмерном разрушении (например, при выраженной активизации ММП после УФ-облучения часть коллагеновых волокон подвергаются денатурации, без полной деградации, с формированием «глыбок» патологического коллагена) или вследствие ретикуляции. После завершения синтеза коллагена и формирования коллагенового волокна, в нем продолжают происходить изменения – формирование дополнительных поперечных сшивок внутри волокна, в результате чего изменяются качественные характеристики коллагенового волокна, происходит повышение жесткости коллагеновых волокон и их устойчивости к деградации ферментами. Среди таких механизмов можно выделить два наиболее значимых механизма: ферментативную лизино-альдегидную ретикуляцию; неферментативную гликацию [50].

При первом механизме происходит продолжение физиологических посттрансляционных изменений, но на месте 2-х валентных кросслингов формируются 3-х валентные с образованием конгломератов коллагена, устойчивых к деградации протеазами.

Второй механизм включает присоединение редуцированных сахаров (глюкоза, рибоза и т. п.) к молекуле коллагена. При гликации происходит образование так называемых AGE (Advanced Glycation End products) [51]. Гликированный коллаген обладает повышенной жесткостью, резистентностью к действию протеиназ, нарушенным взаимодействием с клетками и другими компонентами внеклеточного матрикса [52].

Гликирование – это сложный, многоступенчатый процесс с образованием сначала карбонильных групп глюкозы, затем основания Шиффа и кетоамина, которые в дальнейшем окисляются до реактогенных продуктов (таких как метилглиоксаль, глиоксиаль), образующих сшивки с белковыми молекулами. Окислительный стресс может усиливать гликирование белков. Накопление гликированного (балластного) коллагена происходит с возрастом, а также может зависеть от действия внешних (УФ-излучение, курение, характер питания) и генетических факторов.

Повреждающее действие AGE-продуктов может происходить через специфичные рецепторы (RAGE), находящиеся на поверхности клеток. Стимуляция RAGE, кроме прочего, вызывает активацию фактора транскрипции ядерного фактора каппа В. Поэтому при наличии гликации кожи, кроме ухудшения ее механических свойств (повышенная ригидность, сниженная эластичность, тусклость), мы видим активный воспалительный процесс, подкрепленный повышенным образованием кожного жира [53].

В коже гликированию, в большей степени, подвержены коллагены I и IV типов и фибронектин. В коже гликированный коллаген появляется в возрасте около

20 лет, достигая 20-50% в возрасте 80 лет. Гликация коллагена нарушает его функции: межмолекулярные связи между соседними волокнами изменяют его биомеханические свойства, приводя к жесткости, снижению гибкости, увеличивается восприимчивость к механическим воздействиям [54]. Изменение заряда при гликации и образование AGE на боковых цепях влияют на способность контакта коллагена с клетками и другими компонентами матрикса. Также, может быть затронута его организация в тройную спираль, а также соединение с ламинином коллагена IV типа, находящегося в базальной мембране. Измененный коллаген устойчив к действию ММП, затрудняется его удаление и замена на новый синтезированный и функционально активный коллаген. Таким образом, нарушается проницаемость и текучесть тканей [55].

Другие, менее изученные рецепторы – AGER 1, 2 и 3 типов – регулируют эндоцитоз и деградацию AGE, поэтому они противодействуют окислительному стрессу, индуцированному AGE, ингибируют передачу сигналов RAGE [56]. Ключевая роль в защите от гликирования принадлежит глиоксалазе 1 и 2 типов (GloI, GloII). Она катализирует превращение глиоксиала, метилглиоксиала в менее токсичный D-лактат.

### Заключение

Функционирование и процессы дегенерации коллагеновых волокон в коже генетически детемнированы. Так, мутации фибриллярных коллагенов кожи приводят к таким наследственным заболеваниям как несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данлоса, болезнь Кафе, идиопатический остеопороз и другие, а мутации не фибриллярных коллагенов кожи - к цереброваскулярным заболеваниям, патологиям почек и мышц, буллезному эпидермолизу. Кроме наследственных моногенных заболеваний, важно помнить о более распространенных в популяции мультифакторных патологий коллагеновых волокон, при которых реализация генетической предрасположенности, обусловленной носительством ОНВ / полиморфизмов кандидатных генов, зависит от дополнительного негативного влияния внешнесредовых факторов. патологий важно понимать роль генетических полиморфизмов в развитии мультифакториальной патологии, когда кроме генетического дефекта, для проявления заболевания необходимо действие факторов окружающей среды. Однако, в настоящее время роль ОНВ / полиморфизмов в генах, ответственных за синтез ММП, в развитии преждевременного старения изучена недостаточно.

### Литература / References

1. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristic of aging skin. *Advanced in Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(1):5-10. DOI: 10.1089/wound.2011.0356
2. Борзых ОВ, Петрова ММ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Проблемы внедрения персонализированной медицины во врачебной косметологии в России. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;128(2):12-22. [Borzykh OV, Petrova MM, Shnyder NA, Nasyrova RF. Problems of implementation of personalized medicine in medical cosmetology in Russia. *Siberian Medical Review*. 2021;(2):12-22 (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2021-2-12-22

3. Goh KL, Holmes DF. Collagenous Extracellular Matrix Biomaterials for Tissue Engineering: Lessons from the Common Sea Urchin Tissue. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(5):901. DOI: 10.3390/ijms18050901
4. Seo BR, Chen X, Ling L, Song YH, Shimpi AA, Choi S, Gonzalez J, Sapudom J, Wang K, Andresen Eguiluz RC, Gourdon D, Shenoy VB, Fischbach C. Collagen microarchitecture mechanically controls myofibroblast differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2020;117(21):11387-11398. DOI: 10.1073/pnas.1919394117
5. Park S, Jung WH, Pittman M, Chen J, Chen Y. The Effects of Stiffness, Viscosity, and Geometry of Microenvironment in Homeostasis, Aging and Diseases. *The Journal of Biomechanical Engineering*. 2020;142(10):100804. DOI: 10.1115/1.4048110
6. Roy B, Yuan L, Lee Y, Bharti A, Mitra A, Shivashankar GV. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2020;117(19):10131-10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117
7. Litman T. Personalized medicine-concepts, technologies, and applications in inflammatory skin diseases. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 2019;127(5):386-424. DOI: 1111/apm.12934
8. Pawlaczyk M, Lonkiewicz M, Wieczorowski M. Age-dependent biomechanical properties of the skin. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2013;30(5):302-306. DOI:10.5114/pdia.2013.38359
9. Vashi NA, de Castro Maymone MB, Kundu RV. Aging Differences in Ethnic Skin. *The Journal of Clinical Aesthetic Dermatology*. 2016;9(1):31-8
10. Lynch B, Bonod-Bidaud C, Ducourthial G, Affagard JS, Bancelin S, Psilodimitrakopoulos S, Ruggiero F, Allain JM, Schanne-Klein MC. How aging impacts skin biomechanics: a multiscale study in mice. *Scientific Reports*. 2017;7(1):13750. DOI: 10.1038/s41598-017-13150-4
11. Shao Y, Qin Z, Alexander Wilks J, Balimunkwe RM, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Physical properties of the photodamaged human skin dermis: Rougher collagen surface and stiffer/harder mechanical properties. *Experimental Dermatology*. 2019;28(8):914-921. DOI: 10.1111/exd.13728
12. Chattopadhyay S, Raines RT. Review collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers*. 2014;101(8):821-833. DOI: 10.1002/bip.22486
13. Yang W, Sherman VR, Gludovatz B, Schaible E, Stewart P, Ritchie RO, Meyers MA. On the tear resistance of skin. *Nature Communications*. 2015;6:6649. DOI: 10.1038/ncomms7649
14. Mostaçõ-Guidolin L, Rosin NL, Hackett TL. Imaging Collagen in Scar Tissue: Developments in Second Harmonic Generation Microscopy for Biomedical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1772. DOI: 3390/ijms18081772
15. de Wild M, Pomp W, Koenderink GH. Thermal memory in self-assembled collagen fibril networks. *Biophysical Journal*. 2013;105(1):200-210. DOI: 10.1016/j.bpj.2013.05.035
16. Terzi A, Storelli E, Bettini S, Sibillano T, Altamura D, Salvatore L, Madaghiale M, Romano A, Siliqi D, Ladisa M, De Caro L, Quattrini A, Valli L, Sannino A, Giannini C. Effects of processing on structural, mechanical and biological properties of collagen-based substrates for regenerative medicine. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1429. DOI:1038/s41598-018-19786-0

17. Kang MC, Yumnam S, Kim SY. Oral Intake of Collagen Peptide Attenuates Ultraviolet B Irradiation-Induced Skin Dehydration In Vivo by Regulating Hyaluronic Acid Synthesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(11):3551. DOI: 10.3390/ijms19113551
18. Sarrigiannidis SO, Rey JM, Dobre O, González-García C, Dalby MJ, Salmeron-Sanchez M. A tough act to follow: collagen hydrogel modifications to improve mechanical and growth factor loading capabilities. *Materials Today Bio*. 2021;(10):100098. DOI: 10.1016/j.mtbio.2021.100098
19. Manka SW, Bihan D, Farndale RW. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18785. DOI: 10.1038/s41598-019-55266-9
20. Ouyang M, Yu JY, Chen Y, Deng L, Guo CL. Cell-extracellular matrix interactions in the fluidic phase direct the topology and polarity of self-organized epithelial structures. *Cell Proliferation*. 2021;54(4):e13014. DOI: 10.1111/cpr.13014
21. Musiime M, Chang J, Hansen U, Kadler KE, Zeltz C, Gullberg D. Collagen Assembly at the Cell Surface: Dogmas Revisited. *Cells*. 2021;10(3):662. DOI: 10.3390/cells10030662
22. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*. 2019;(707):151-171. DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.003
23. Wulandari E, Jusman SW, Moenadjat Y, Jusuf AA, Sadikin M. Expressions of Collagen I and III in Hypoxic Keloid Tissue. *Kobe Journal of Medical Science*. 2016;62(3):E58-E69
24. Kehlet SN, Willumsen N, Armbrecht G, Dietzel R, Brix S, Henriksen K, Karsdal MA. Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194458. DOI: 10.1371/journal.pone.0194458
25. Niu K, Chen X, Lu Y. COL3A1 rs1800255 polymorphism is associated with pelvic organ prolapse susceptibility in Caucasian individuals: Evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250943. DOI: 10.1371/journal.pone.0250943
26. Xu X, Wang Z, Zan T. A case of Ehlers-Danlos syndrome presenting with widened atrophic scars of forehead, elbow, knee, and pretibial area: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17138. DOI: 10.1097/MD.00000000000017138
27. Costa A, Naranjo JD, Londono R, Badylak SF. Biologic Scaffolds. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017;7(9):a025676. DOI: 10.1101/cshperspect.a025676
28. Brown KL, Cummings CF, Vanacore RM, Hudson BG. Building collagen IV smart scaffolds on the outside of cells. *Protein Science*. 2017;26(11):2151-2161. DOI: 10.1002/pro.3283
29. Fidler AL, Boudko SP, Rokas A, Hudson BG. The triple helix of collagens - an ancient protein structure that enabled animal multicellularity and tissue evolution. *Journal of Cell Science*. 2018;131(7):jcs203950. DOI: 10.1242/jcs.203950
30. Gatseva A, Sin YY, Brezzo G, Van Agtmael T. Basement membrane collagens and disease mechanisms. *Essays in Biochemistry*. 2019;63(3):297-312. DOI: 10.1042/EBC20180071
31. Li L, Sun Z, Chen J, Zhang Y, Shi H, Zhu L. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse. *Menopause*. 2020;27(2):223-229. DOI: 10.1097/GME.0000000000001448
32. Vahedi F, Chung DD, Gee KM, Chuephanich P, Al-dave AJ. Epithelial Recurrent Erosion Dystrophy Secondary to COL17A1 c.3156C>T Mutation in a Non-white Family. *Cornea*. 2018;37(7):909-911. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001619
33. Genes & Expression. Gene. Accessed 23 April 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>.
34. Wietecha MS, Pensalfini M, Cangkrama M, Müller B, Jin J, Brinckmann J, Mazza E, Werner S. Activin-mediated alterations of the fibroblast transcriptome and matrisome control the biomechanical properties of skin wounds. *Nature Communications*. 2020;11(1):2604. DOI: 10.1038/s41467-020-16409-z
35. Демина ОМ, Карпова ЕИ, Борзых ОБ. Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(1):124-134. [Demina OM, Karpova EI, Borzykh OB. Modern aspects of medical genetics. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021;20(1):124-134. (In Russian)] DOI: 17116/klinderma202120011124
36. Yeo J, Jung G, Tarakanova A, Martín-Martínez FJ, Qin Z, Cheng Y, Zhang YW, Buehler MJ. Multiscale modeling of keratin, collagen, elastin and related human diseases: Perspectives from atomistic to coarse-grained molecular dynamics simulations. *Extreme Mechanics Letters*. 2018;20:112-124. DOI: 10.1016/j.eml.2018.01.009
37. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 2020;9(5):1076. DOI: 10.3390/cells9051076
38. Manka SW, Bihan D, Farndale R. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling. *Scientific Reports*. 2019;9(1): 18785. DOI: 10.1038/s41598-019-55266-9
39. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1-73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
40. Amar S., Smith L., Fields G.B. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research*. 2017;1864(11PtA):1940-1951. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.015
41. Durmanova V, Javor J, Parnicka Z, Minarik G, Ocenasova A, Vaseckova B, Reznakova V, Kralova M, Hromadka T, Shawkatova I. Impact of MMP2rs243865 and MMP3 rs3025058 Polymorphisms on Clinical Findings in Alzheimer's Disease Patients. *Mediators of Inflammation*. 2021;2021:5573642. DOI: 1155/2021/5573642
42. Wang M, Zhou Y, Huang W, Zeng Y, Li X. Association between matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) protein level and the risk of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020;54(2):e10366. DOI: 10.1590/1414-431X202010366
43. Lago JC, Puzzi MB. The effect of aging in primary human dermal fibroblasts. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219165. DOI: 10.1371/journal.pone.0219165
44. Loffek S., Schilling O., Franzke C-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *European Respiratory Journal*. 2011;38:191-208. DOI: 1183/09031936.00146510
45. Mirastschijski U, Lupše B, Maedler K, Sarma B, Radtke A, Belge G, Dorsch M, Wedekind D, McCawley LJ, Boehm G, Zier U, Yamamoto K, Kelm S, Ägren MS. Matrix



Metalloproteinase-3 is Key Effector of TNF- $\alpha$ -Induced Collagen Degradation in Skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):5234. DOI: 3390/ijms20205234

46. Ren X, Lamb GD, Murphy RM. Distribution and activation of matrix metalloproteinase-2 in skeletal muscle fibers. *The American Journal of Physiology: Cell Physiology*. 2019;317(3):C613-C625. DOI: 10.1152/ajpcell.00113.2019

47. Liu J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;148:355-420. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003

48. Tracy LE, Minasian RA, Caterson EJ. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Advanced in Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(3):119-136. DOI: 1089/wound.2014.0561

49. Velez DO, Ranamukhaarachchi SK, Kumar A, Modi RN, Lim EW, Engler AJ, Metallo CM, Fraley SI. 3D collagen architecture regulates cell adhesion through degradability, thereby controlling metabolic and oxidative stress. *Integrative Biology (Camb)*. 2019;11(5):221-234. DOI: 10.1093/intbio/zyz019

50. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(6):346-366. DOI: 10.1038/s41581-019-0129-4

51. Gardelli C, Russo L, Cipolla L, Moro M, Andriani F, Rondinone O, Nicotra F, Sozzi G, Bertolini G, Roz L. Differential glycosylation of collagen modulates lung cancer stem cell subsets through  $\beta$ 1 integrin-mediated interactions. *Cancer Science*. 2021;112(1):217-230. DOI: 10.1111/cas.14700

52. Hoy RC, D'Erminio DN, Krishnamoorthy D, Natelson DM, Laudier DM, Illien-Jünger S, Iatridis JC. Advanced glycation end products cause RAGE-dependent annulus fibrosus collagen disruption and loss identified using in situ second harmonic generation imaging in mice intervertebral disk in vivo and in organ culture models. *JOR Spine*. 2020;3(4):e1126. DOI:1002/jsp2.1126

53. Bansode S, Bashtanova U, Li R, Clark J, Müller KH, Puszkarska A, Goldberga I, Chetwood HH, Reid DG, Colwell LJ, Skepper JN, Shanahan CM, Schitter G, Mesquida P, Duer MJ. Glycation changes molecular organization and charge distribution in type I collagen fibrils. *Scientific Reports*. 2020;10(1):3397. DOI:1038/s41598-020-60250-9

54. Pennacchi P.C., de Almeida M.E., Gomes O.L., Faião-Flores F, de Araújo Crepaldi M.C., Dos Santos M.F., de Moraes Barros S.B., Maria-Engler S.S. Glycated Reconstructed Human Skin as a Platform to Study the Pathogenesis of Skin Aging. *Tissue Engineering Part A*. 2015;21(17-18):2417-2425. DOI: 1089/ten.TEA.2015.0009

55. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *Journal of The Royal Society Interface*. 2013;10(83):20121004. DOI: 10.1098/rsif.2012.1004

56. Zhang W, Fan J, Chen Q, Lei C, Qiao B, Liu Q. SPP1 and AGER as potential prognostic biomarkers for lung adenocarcinoma. *Oncology Letters*. 2018;15(5):7028-7036. DOI: 10.3892/ol.2018.8235

## Сведения об авторах

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Минздрава РФ и Департамента здравоохранения Москвы, директор Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; адрес: Российская Федерация, 119071, Москва, Ленинский проспект д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; адрес: Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7(499)9400832; e-mail: klinderma@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Борзыкх Ольга Борисовна, к.м.н., научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1; тел.: +7(930)4160455; e-mail: kurumchina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева д. 3; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка д. 1; тел.: +7(821)6700220; e-mail: naschneider@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201901; e-mail: stk99@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Карпова Елена Ивановна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; адрес: Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; тел.: +7(985)7601541; e-mail: elena-karpova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>

Насырова Регина Фаритовна, д. м. н., гл. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; гл. науч. сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; адрес: Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская набережная д.18; тел.: +7(821)6700220; e-mail: nreginaf77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

## Author information

Nikolay N. Potekaev, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of skin diseases and cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; Address: 1, Ostrovityaniva Str., Moscow, Russian Federation 117997; Director of Moscow Research and Practical Center for Dermatology and Cosmetology, Department of Healthcare; Address: 17, Leninsky Prospect, Moscow, Russian Federation 119071; Phone: +7(499)9400832; e-mail: klinderma@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Olga B. Borzykh, Cand. Med. Sci., Researcher of the Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(930)4160455; e-mail: kurumchina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>

Natalia A. Shnyder, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev Psychoneurological Research Institute; Address: 3, Behterev Str., St.-Petersburg, Russian Federation 192019; Leading Researcher of the Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(821)6700220; e-mail: naschneider@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Marina M. Petrova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of outpatient therapy and general practice with a PE-course Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201901; e-mail: stk99@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Elena I. Karpova, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of skin diseases and cosmetology Pirogov Russian National Research Medical University; Address: 1, Ostrovityaniva Str., Moscow, Russian Federation 117997; Phone: +7(985)7601641; e-mail: elena-karpova@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>

Regina F. Nasyrova, Dr. Med. Sci., General Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev Psychoneurological Research Institute; Address: 3, Behterev Str., St.-Petersburg, Russian Federation 192019; General Researcher of Research Laboratory OpenLab «Gene and Cell Technologies» of Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; Address: 18, Kremlevskaya naberezhnaya Str., Kazan, Russian Federation, 420008; Phone: +7(821)6700220; e-mail: nreginaf77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Дата поступления 09.09.2021

Дата рецензирования 28.12.2021

Принята к печати 03.11.2022

Received 09 September 2021

Revision Received 28 December 2021

Accepted 03 November 2022