

МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН НА ФОНЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

О. Капулер, доктор медицинских наук,
Б. Сельская,
А. Галеева,
Ф. Камилов
ЗАО «Косметологическая лечебница», Уфа
E-mail: olgakapuler@rambler.ru

Выбор препарата для инъекции с целью эстетической коррекции должен быть продиктован патогенетической обоснованностью, предсказуемостью эффекта и удобством его использования.

Ключевые слова: инъекционные методики, коллаген.

Спектр инъекционных методик, предназначенных для коррекции эстетических недостатков внешности, постоянно пополняется. Практикующему врачу нередко сложно выбрать базовые препараты, которые будут использоваться для решения большинства задач, возникающих в повседневной лечебной практике. Адекватность выбора препарата должна быть продиктована патогенетической обоснованностью, предсказуемостью эффекта и удобством использования, включая процедуру инъекцирования [3].

Составляя план лечебных мероприятий, направленных на потенцирование синтеза коллагена и, как следствие, на восстановление эластичности, тургора и объема кожи, чаще косметологи выбирают препараты, содержащие гиалуроновую кислоту в различных формах (высоко-, низкомолекулярную, стабилизированную, нестабилизированную). При этом коллагеносодержащие препараты, как правило, даже не рассматриваются. Однако их применение абсолютно оправданно как с позиций этиологии и патогенеза инволюционных изменений кожи, так и с точки зрения прогнозирования эстетических результатов [33].

Рассматривая патогенетическое обоснование коллагенотерапии в программах эстетической коррекции, необходимо обратиться к базовым представлениям о морфологии, функционировании и метаболизме отдельных структурных элементов кожи, особенностях и механизмах их возрастных изменений [1, 2].

Дерма в структуре кожи играет важную структурообразующую роль, обеспечивая поддержание биомеханических свойств кожи, сохранение и восстановление ее целостности [14].

Сосочковый слой дермы включает различные клеточные диффероны, в межклеточном веществе преобладает аморфное вещество (комплекс гликозаминогликанов, протеогликанов и гликопротеинов), а объем волокон значительно уступает ему. Этот слой морфологически и функционально объединяет эпидермис с глубже лежащими структурами и играет большую роль в трофике эпидермиса, которая осуществляется за счет капиллярной сети дермальных сосочков под базальной мембраной [24].

Сетчатый слой дермы образован в основном плотной неоформленной соединительной тканью и является основной по объему частью дермы. Коллагеновые волокна формируют толстые пучки, располагающиеся в различных направлениях. Главная функция данного слоя — защитно-механическая.

Фибробласты дермы отличаются друг от друга как особенностями структуры, так и функциональными возможностями [2, 3]. Так, в одних клетках выявляются рутений-положительные гранулы, свидетельствующие об активном синтезе протеогликанов, гликозаминогликанов, в других обнаруживаются скопления цитоплазматических филаментов, небольшие тонкие фибриллы, фиксированные на поверхности клеток. Это указывает на активность клеточного синтеза и внеклеточной сборки фибриллярного белка коллагена [1].

Однотипные клетки одной и той же области, но располагающиеся на разных уровнях, могут различаться по функциональной активности. Это утверждение абсолютно справедливо для фибробластов: клетки сосочкового слоя дермы отличаются более высокой пролиферативной активностью, чем клетки сетчатого слоя, а также несколько иным уровнем экспрессии генов, отвечающих за синтез компонентов внеклеточного матрикса [3].

Ряд исследователей в качестве стволовой клетки дифферона фибробластов рассматривают адвентициальные клетки или перicytes — клетки, располагающиеся в расщеплении базальной мембраны гемокapилляров [18]. Эти клетки, пролиферируя, дают малодифференцированные фибробласты, которые способны интенсивно делиться митозом и, дифференцируясь, превращаться вначале в юные, а затем — в зрелые фибробласты. Группы зрелых фибробластов неоднородны и подразделяются на репаративные фибробласты, фиброкласты и миофибробласты. Зрелые синтезирующие фибробласты являются активными продуцентами межклеточного вещества. Их функциональные антагонисты — фиброкласты. Последние способны фагоцитировать и осуществлять резорбцию экстрацеллюлярного матрикса с помощью ферментов лизосом (число которых в фиброкластах увеличено). Миофибробласты характеризуются хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью и системой неисчерченных миофибрилл. Эти клетки способны активно сокращаться и похожи на гладкие миоциты. Миофибробласты вызывают сжатие экстрацеллюлярного матрикса; они участвуют в регулировании и дифференцировке эпителиальных, васкулярных и нейрогенных клеток.

Старая и постепенно теряя функциональную активность, зрелые фибробласты всех 3 разновидностей разрушаются или переходят в дефинитивную клеточную форму — фиброциты [11]. Синтез коллагена и других веществ в фиброцитах резко уменьшен, утрачена пролиферативная способность [12]. Таким образом, каждый из перечисленных клеточных типов характеризуется определенными ультраструктурными признаками, соответствующими основным функциям этих клеток. Функция малодифференцированных фибробластов — размножение; юных фибробластов — размножение, миграция, синтез гиалуронанов, протеогликанов, гликопротеинов и коллагена; зрелых фибробластов — продукция коллагена и других компонентов межклеточного вещества; миофибробластов — контракция; фиброкластов — резорбция экстрацеллюлярного матрикса; фиброцитов — регуляция метаболизма и механической стабильности соединительной ткани. Однако все эти клеточные формы не

являются абсолютно специализированными: во всех клетках (кроме малодифференцированных) в той или иной степени осуществляется продукция компонентов межклеточного матрикса [1, 2].

Основное вещество сетчатого и сосочкового слоев дермы представляет собой аморфный материал со свойствами геля. Тканевая жидкость связывается с компонентами основного вещества, формируя среду для избирательной миграции некоторых клеток, молекул и их обмена с кровью. Структурные элементы основного вещества прочно связаны с волокнами внеклеточного матрикса и взаимодействуют с различными клетками посредством рецепторов. С избыточным накоплением гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе связаны обратимые обменные нарушения в соединительной ткани, описанные как мукоидное набухание (термин впервые ввел А.И. Струков в 1961 г). Вследствие гидрофильности гликозаминогликанов повышается тканевая и сосудистая проницаемость, в результате чего из сосудов выходят плазменные белки (глобулины), что приводит к набуханию межклеточной субстанции. При этом коллагеновые волокна также набухают, подвергаются разволокнению, что может сопровождаться клеточной реакцией в виде лимфоцитарной, плазмоцитарной и гистиоцитарной инфильтрации. Из этого простого примера видно, что структурная и функциональная полноценность соединительной ткани обеспечивается строгим балансом клеточных и внеклеточных элементов (т.е. соблюдается принцип «ни много, ни мало»). В основное вещество погружены разные типы волокон: коллагеновые, эластиновые (в их состав входят эластин и фибриллин) и ретикулиновые [13].

Коллагеновые волокна — основной компонент большинства видов соединительной ткани, а коллаген — наиболее распространенный белок в организме человека. Коллагеновые белки составляют не менее 30% общей массы белков организмов человека и млекопитающих.

Сегодня выделено 28 типов коллагена, объединенных в суперсемейство коллагеновых белков благодаря присутствию в их макромолекуле протяженных 3-спиральных («коллагеновых») доменов. Каждая молекула коллагена включает 3 компонентных α -цепи. Всего в организме человека синтезируется более 40 различных α -цепей, каждая из которых кодируется отдельным геном. В разных тканях экспрессируются различные комбинации этих генов. Особенности 3-спиральных доменов в коллагене в основном заключаются в следующем:

- остатки аминокислот в α -цепях представлены однотипными, регулярно повторяющимися трипептидами — Гли-Х-У, где 1-я позиция занята остатком глицина (глицилом), 2-я — как правило, пролином (пролилом), 3-я — остатком других аминокислот, наиболее часто — гидроксипролином или гидроксилизином;
- в составе первичной структуры 3-спиральных доменов полностью отсутствуют остатки триптофана и крайне низкое содержание фенилаланина, тирозина и гистидина;
- полипептидные α -цепи образуют своеобразную вторичную структуру левосторонней спирали. Три такие полипептидные α -цепи сплетаются в тройную спираль 2-го порядка, в которой система внутримолекулярных поперечных связей между отдельными α -цепями обеспечивает жесткость и прочность 3-спиральных доменов.

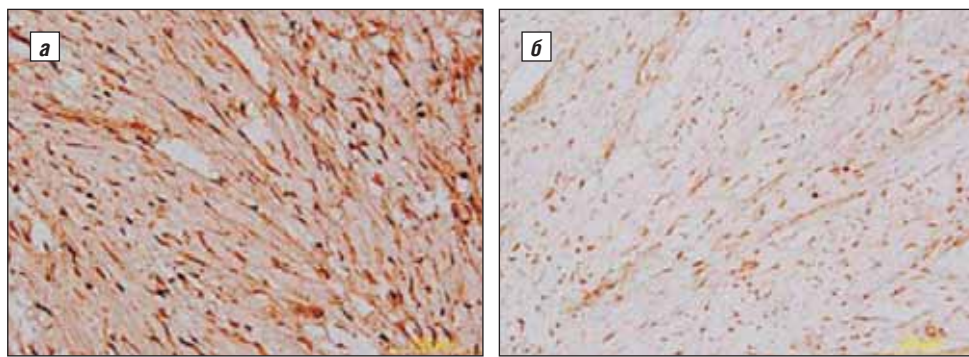


Рис. 1. Волокна коллагенов 1-го (а) и 3-го (б) типов в коже взрослого человека: по степени коричневого окрашивания образцов кожи (иммуногистохимический анализ) можно судить о преобладании коллагена 1-го типа [8]

Суперсемейство коллагеновых белков в зависимости от их макромолекул, структуры, формирующихся из них надмолекулярных образований, свойств и функций, подразделяются на 2 семейства: волокнообразующие (фибриллярные) и не образующие волокна (нефибриллярные коллагены). Семейство фибриллярных коллагенов включает 5 типов – коллагены 1–3-го, 5-го и 11-го типов, нефибриллярные – остальные 23 типа.

В состав дермы входят волокна, представленные в основном коллагенами 1-го и 3-го типов, в меньшей степени – 5-го типа, и все это – различные типы фибриллярного коллагена. На протяжении жизни соотношение уровней коллагенов 1-го и 3-го типов меняется: волокна коллагена 3-го типа доминируют в эмбриональном и раннем постнатальном периодах. Со временем начинает преобладать продукция коллагена 1-го типа; у взрослого человека соотношение коллагенов 1-го и 3-го типов достигает 6:1 [3]. Немного другие данные о соотношении уровней различных типов коллагена приводят китайские специалисты (рис. 1, 2) [3].

Коллагеновые волокна в коже выполняют опорную функцию, формируя в дерме 3-мерную сеть, определяющую

организацию (архитектонику) ткани. Именно коллагеновые волокна обеспечивают прочность кожи. Коллагеновые волокна связаны с клеточными элементами, в частности фибробластами, во многом определяя их фенотип («спящий» или активный). При распаде коллагеновых полипептидных цепей высвобождаются пептидные регуляторные факторы, участвующие в репаративном процессе. Таким образом, коллаген выполняет свою информационно-регуляторную функцию в морфогенезе, дифференцировке, миграции и синтетической активности фибробластов и других клеток, а также в регенерации соединительной ткани [17].

Основными клетками, синтезирующими коллаген, являются фибробласты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты [13].

Основными функциями коллагеновых волокон:

- обеспечение прочности соединительной ткани;
- определение архитектоники ткани;
- обеспечение взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом;
- влияние на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток.

Процесс биосинтеза коллагена включает несколько стадий, протекающих контр- и посттрансляционно [5]:

I – сборка полипептидных про- α -цепей на полирибосомах эндоплазматической сети;

II – гидроксирование остатков пролина и лизина с участием кислорода, ионов железа, аскорбиновой кислоты и α -кетоглутарата. На этом же этапе происходит процесс гликирования – присоединения сахаров (глюкозы и галактозы) к некоторым остаткам гидроксизина, протекающий в цистернах эндоплазматического ретикулаума;

III – отделение полипептидных цепей от рибосом и скручивание 3 цепей в единую суперспираль, ее стабилизация образованием водородных и дисульфидных связей – формирование молекулы проколлагена, содержащего амино- и карбокситерминальные пропептиды;

IV – секреция проколлагена во внеклеточное пространство;

V – отщепление с участием проколлагенпептидаз концевых фрагментов молекул и образование тропоколлагена.

Уже около клеточной мембраны начинается спонтанный процесс самосборки протоколлагена в протофибриллы, которые объединяются в микрофибриллы, затем – в коллагеновые фибриллы и волокна. Для их образования должно произойти двоякое поперечное ковалентное связывание полипептидных α -цепей внутри 3-цепочечной молекулы и между отдельными молекулами (интермолекулярно). Интермолекулярные связывания осуществляют дисульфидные мостики в коллагенах 3-го типа внутри 3-цепочечной структуры. Для образования интермолекулярных ковалентных поперечных связей предварительно остаток лизина, расположенный в строго определенных участках α -цепей (в коллагене 1-го типа в неспирализованном N-терминальном

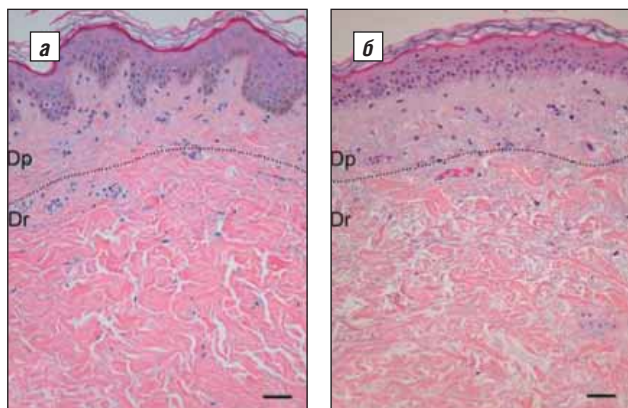


Рис. 2. Гистологическая картина старения кожи: структура кожи молодого человека, 19 лет (а), и пожилого человека, 74 лет (б) [8]; Dp – сосочковый слой дермы, Dr – сетчатый слой дермы. Окрашивание гематоксилином и эозином

домене α_1 -цепи), под действием лизиноксидазы подвергается окислительному дезаминированию, а затем неферментативно реагирует с остатками лизина или гидроксизина, расположенного рядом и сдвинутого на 1/4,4 по длине молекулы другого тропоколлагена, с образованием основания Шиффа (дегидро- или гидрогидроксизинонорлейцина); возникают так называемые редуцируемые поперечные связи. Из тропоколлагена вначале формируются надмолекулярные структуры – протофибриллы, содержащие 4–5 молекул. Затем 4–5 протофибрилл путем латеральной агрегации формируют микрофибриллы. С участием протеогликанов происходит интеграция микрофибрилл в фибриллу. При этом протеогликаны адсорбируются на поверхности коллагеновых фибрилл и образуют комплекс, составляющий их своеобразную оболочку. Путем аутогезии фибриллы связываются в функциональный комплекс – волокна. Таким образом формируется иерархия надмолекулярных коллагеновых агрегатов, обладающих высокой прочностью [4].

Волокна коллагена, кроме белковой составляющей, содержат гликозаминогликаны (главным образом хондроитин сульфат), гликопротеины и неколлагеновые белки. Сформированные вне клетки фибриллы и волокна претерпевают дальнейшие изменения, связанные с созданием межмолекулярных связей, стабилизирующих морфологическую структуру. Архитектоника коллагеновых волокон определяет структуру и механические свойства различных типов соединительной ткани [17].

Нарушения синтеза коллагена лежат в основе таких наследственных заболеваний, как латиризм (разболтанность суставов, привычные вывихи), синдром Элерса–Данло, несовершенный остеогенез (болезнь «стеклянного человека», врожденный рахит, врожденная ломкость костей), болезнь Марфана и др. Характерными проявлениями этих заболеваний служат повреждение связочного аппарата, хрящей, костной системы, наличие пороков сердечных клапанов, т.е. всех тех структур, в которых структурообразующую роль играет именно коллаген [7, 8, 10, 19].

В коже фибриллы коллагена формируют сеть, особенно хорошо развитую на участках кожи, испытывающих сильное давление (кожа подошв, локтей, ладоней). Для сосочковой дермы более характерны тонкие и менее организованные волокна, для сетчатой дермы – более толстые и хорошо организованные, соединительная ткань более плотная, содержит больше волокнистых структур [3]. В рубцах (нормотрофических, гипертрофических и келоидных) отмечается параллельное расположение волокон коллагена [6], причем для келоидных рубцов характерны наиболее толстые волокна [25].

Важным аспектом поддержания структурной целостности соединительной ткани является постоянное обновление волокон коллагена. Скорость обновления зависит от вида ткани (в сетчатом слое дермы она ниже, чем в сосочковом), возраста, условий питания и наличия патологии. Большое значение имеют изменение концентрации в межклеточном

веществе протеогликанов, уровня кислотности, содержания витаминов (особенно аскорбиновой кислоты). В среднем физиологический процесс обновления коллагеновых волокон кожи занимает 40–60 дней [24].

Деградацию коллагена рассматривают как 2-ступенчатый процесс [7]. На 1-й стадии происходит ферментативное фрагментирование волокон и фибрилл коллагена. Надо сказать, что полноценный, полностью гидроксированный и гликированный коллаген устойчив к действию большинства протеаз, и только особые ферменты – коллагеназы, которые относятся к группе матриксных металлопротеиназ (ММП), способны к деполимеризации этого белка. В тканях имеются ингибиторы этих ферментов (тканевые ингибиторы ММП – ТИММП), обеспечивающие регуляцию интенсивности катаболических процессов. На 2-й стадии мелкие фрагменты коллагеновых структур фагоцитируются макрофагами и фиброкластами и в лизосомах «перевариваются» до коротких пептидов и аминокислот [27].

Аминокислоты и пептиды могут подвергаться дальнейшему катаболизму, а могут высвобождаться во внеклеточную среду, где становятся сигналом для активизации синтеза коллагена. Поддержание физиологического баланса процессов синтеза и дегградации коллагена – важнейшее условие обеспечения структурной полноценности и функциональной активности соединительной ткани, в том числе дермы [17].

Старение кожи – это в основном старение коллагена. Внешние стигмы старения кожи во многом связаны с изменениями, которые с возрастом происходят именно в дерме (рис. 3). Процессы возрастной инволюции характеризуются сглаживанием границы дермально-эпидермального соединения, выраженной атрофией дермы (уменьшение объема ткани, обеднение клеточного пула), потерей эластичности [8]. Во многом эти изменения связаны с атрофией и дезорганизацией структурных компонентов внеклеточного матрикса, и главным образом коллагена [6, 20, 21].

Старение кожи происходит в соответствии с общими закономерностями возрастной инволюции (биологическое или хронологическое старение), а также под действием факторов внешней среды, наибольшее значение из которых имеет УФ-излучение (фотоповреждение и фотостарение кожи). Процессы старения напрямую отражаются на состоянии коллагенового каркаса дермы [23].

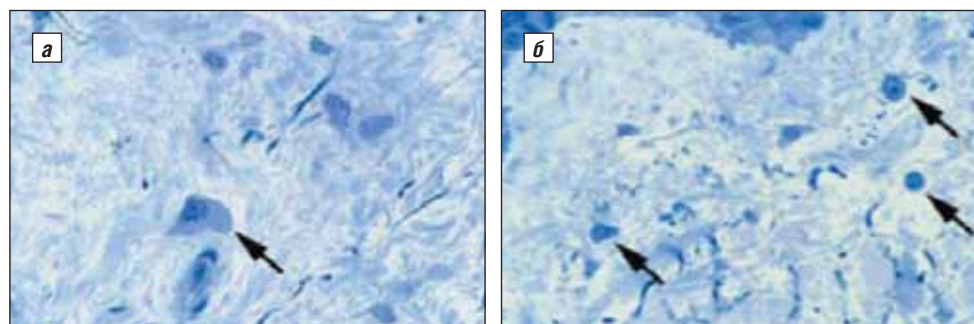


Рис. 3. Возрастное изменение доминирующего фенотипа фибробластов сосочкового слоя дермы на участке фотозащищенной кожи: с возрастом все больше клеток принимают неактивную округлую форму из-за нарушения контактов с фрагментированным коллагеном [9]; а – вытянутая, изогнутая форма фибробластов в коже молодых людей, 18–29 лет; б – округлая форма фибробластов в коже пожилых людей, старше 80 лет

При сравнении микрофотографий отмечаются возрастные изменения: утончение эпидермиса, сглаживание границы дермально-эпидермального соединения, дезорганизация коллагеновых волокон (см. рис. 2).

Хронологическое (генетическое) старение в основном определяет развитие возрастных изменений клеток: снижение уровня пролиферативной активности фибробластов, их подвижности, нарушение организации цитоскелета, апоптоз с недостаточным, лишь частичным возмещением утраченных клеток, снижением продукции коллагена, других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в результате понижения экспрессии ферментов, участвующих в биосинтетических процессах [13]. Одновременно с угнетением анаболических процессов усиливается катаболизм коллагена, протеогликанов и гликопротеинов экстрацеллюлярного матрикса. Наблюдается гиперэкспрессия ряда протеолитических ферментов, включая ММП, а продукция их ингибиторов (ТИММП1 и ТИММП2) снижается [18]. Это приводит к интенсификации протеолитической деградации коллагеновых фибрилл дермы.

В ряде исследований доказано, что и клеточное фибробластное старение, и дефективная механическая стимуляция являются причинами снижения синтеза коллагена. Также снижение, вызванное фибробластным старением, было исследовано в лабораториях на коже молодых (18–29 лет) и старых (80 лет и старше) людей. Авторы предполагают, что фибробласты старой кожи обладают пониженной способностью к производству коллагена (возрастобуловленное снижение), формирующейся на фоне снижения механической стимуляции, обусловленной в свою очередь интактными коллагеновыми волокнами [20].

Негенетические факторы старения преимущественно оказывают влияние на качественные изменения коллагеновых волокон. Так, Р. Маус и соавт. [16] в результате проведенных исследований пришли к выводу, что возрастобуловленные изменения, вызывающие функциональный дефицит коллагенозной ткани, явно обусловлены возросшей межмолекулярной сшивкой. Это может приводить к обозримо повышенной жесткости, устойчивости к энзимам, проницаемости и снижению объемности тканей. Авторы определили 2 абсолютно разных механизма.

Первый включает ферментативный лизинно-альдегидный кросслинк — звено, которое уже достаточно сформировано, и различия между тканями зависят от объема гидроксирования коллагена, а именно — тепепептидных лизинов, которые могут отличаться на N- и C-концах. По мере старения из 2-валентных кросслинков формируются 3-валентные кросслинки. Наблюдаются изменения свойств коллагеновых агрегатов с повышением их жесткости и устойчивости к действию протеолитических ферментов.

Второй механизм — неферментативный, он включает взаимодействие коллагена с редуцирующими сахарами (глюкозой, рибозой и др.) с образованием дополнительных межмолекулярных связей. Образовавшиеся соединения получили название AGE (Advanced Glycation Endproducts). Известно около 20 AGE. В старческом возрасте при значительном накоплении AGE наблюдаются изменения в коллагеновых структурах 2 типов: 1) образование беспорядочного характера интермолекулярных поперечных связей с понижением растворимости, повышением жесткости и резистентности к действию ММП; 2) присоединение AGE приводит к модуляции радикалов аминокислотных остатков, что нарушает взаимодействие коллагена с клетками и другими компонен-

тами внеклеточного вещества и обуславливает снижение биохимических свойств коллагеновых фибрилл [4]. Происходит накопление балластного материала.

В экспериментах с культурой фибробластов при введении AGE установлено их непосредственное влияние на клетки: угнетение пролиферации, возникновение апоптоза, усиление экспрессии ММП9, угнетение экспрессии генов, кодирующих коллаген, фибронектин и кадгерин [17].

Понятно, что конечные продукты повышенной гликолизации коллагена накапливаются с возрастом и приводят к заметной дисфункции коллагенозных тканей, ответственных за заболеваемость и смертность.

Возможно, фрагментация коллагена и возрастное ослабление механического натяжения фибробластов вносят в процесс снижения синтетической активности клеток немалый вклад, чем подчиняющееся общебиологическим законам старение клеток [9].

Следует отметить, что изменения синтетической, секреторной и пролиферативной активности больше затрагивают фибробласты сосочкового слоя дермы, в то время как фибробласты сетчатого слоя в меньшей степени подвержены возрастным изменениям [8].

Среди внешних факторов, вызывающих старение дермы, особое значение придается влиянию света, его УФ-области спектра. Патохимический механизм этого «светового старения» кожи, который накладывается на хронобиологическое старение и воздействия других факторов, связан с образованием активных форм кислорода с участием вне- и внутриклеточных каскадных механизмов передачи сигналов, в фибробластах угнетается экспрессия генов коллагенов 1-го и 3-го типов, усиливается экспрессия протеолитических ферментов. При длительном действии УФ-излучения эти изменения генома фибробластов могут становиться необратимыми [13].

Снижение уровня полноценных коллагеновых волокон, накопление фрагментированного коллагена, т.е. глубокие изменения гомеостаза коллагена, изменения содержания и структуры компонентов основного вещества дермы — все эти процессы во многом определяют клиническую картину старения кожи, включающую формирование морщин, дряблости и избытков кожи.

Понимание молекулярных механизмов и патофизиологии процессов, происходящих в коже при старении, позволяет целенаправленно использовать различные методы косметологической коррекции инволюционных изменений, в том числе направленные на восстановление коллагенового каркаса кожи [5, 9, 15, 20, 22].

Литература

1. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов, физиологических функций, возможности терапевтического применения // Косметика и медицина. — 2011; 2: 12–24.
2. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи // Эстетическая медицина. — 2012; 11 (1): 15–31.
3. Кубанова А.А., Смольяников В.А., Служаева Н.Г. Старение кожи и возможности коррекции препаратом коллагена // Вестн. дерматол. и венерол. — 2007; 5: 70–3.
4. Омеляненко Н.П., Слуцкий А.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия), т. 1. Под ред. академика РАН С.П. Миронова / М.: Известия, 2009.
5. Austria R., Semenzato A., Bettero A. Stability of vitamin C derivatives in solution and topical formulations // J. Pharm. Biomed. Anal. — 1997; 15 (6): 795–801.

6. Avery N., Bailey A. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2006 (epub. ahead of print).
7. Chanut-Delalande H. et al. Development of a functional skin matrix requires deposition of collagen V heterotrimers // *Mol. Cell. Biol.* – 2004; 24 (13): 6049–57.
8. Cheng W., Yan-hua R., Fang-gang N., et al. The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury // *African J. Biotechnol.* – 2011; 10 (13): 2524–9.
9. Elsmore A. Final report on the safety assessment of L-ascorbic acid, calcium ascorbate, magnesium ascorbyl phosphate, sodium ascorbate and sodium ascorbyl phosphate // *Int. J. Toxicol.* – 2005; 24 (2): 51–111.
10. Fisher G. The pathophysiology of photoaging of the skin // *Cutis*. – 2005; 75 (Suppl. 2): 5–8.
11. Fisher G., Varani J., Voorhees J. Lookingolder: fibroblast collapse and therapeutic implications // *Arch. Dermatol.* – 2008; 144 (5): 666–72.
12. Freemont A., Hoyland J. Morphology, mechanisms and pathology of musculoskeletal age-ing // *J. Pathol.* – 2007; 211: 252–9.
13. Geesin J., Gordon J., Berg R. Regulation of collagen synthesis in human dermal fibroblasts by the sodium and magnesium salts of ascorbyl-2-phosphate // *Skin Pharmacol.* – 1993; 6 (1): 65–71.
14. Hata T. et al. Age induced duplication of epidermal lamina densa a characteristic structure of the basement membrane IFSCC Congress, Osaka, October 16th-19th, 2006.
15. Kobayashi S. et al. Protective effect of magnesium-L-ascorbyl-2 phosphate against skin damage induced by UVB irradiation // *Photochem. Photobiol.* – 1996; 64 (1): 224–8.
16. Mays P., Bishop J., Laurent G. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen // *Mech. Ageing Dev.* – 1988; 45 (3): 203–12.
17. Miller E. Chemistry of collagens and their distribution. In: Piez K.A. Raddi A.H. eds. / *New York: Extracellular matrix. Elsevier Science, 1984; pp. 41–81.*
18. Mine S., Fortunel N., Pigeon H. et al. Aging Alters Function- ally Human Dermal Papillary Fibroblasts but Not Reticular Fibroblasts: A New View of Skin Morphogenesis and Aging // *PLoS ONE*. – 2008; 3 (12): e4066.
19. Parvez S. et al. Survey and mechanism of skin depigmenting and lightening agents // *Phytother. Res.* – 2006 (epub. ahead of print).
20. Peter K. Mays, A. Bailey et al. Mechanisms of Ageing and DeTelopment. 1998; 1–56.
21. Robert L. An original approach to ageing: an appreciation of Fritz Verzar's contribution in the light of the last 50 years of gerontological facts and thinking // *Gerontology*. – 2006; 52 (5): 268–74.
22. Shih Y., Zen. J.-M. Determination of magnesium ascorbyl phosphate in cosmetic bleaching products using a disposable screen- printed carbon electrode // *J. Chin. Chem. Soc.* – 1999; 46 (6): 865–70.
23. Talwar H. et al. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin // *J. Invest. Dermatol.* – 1995; 105: 285–90.
24. Varani J., Dame M., Rittie L. et al. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. Roles of Age-Dependent Alteration in Fibroblast Function and Defective Mechanical Stimulation // *Am. J. Pathol.* – 2006; 168 (6): 1861–8.
25. Verhaegen P., van Zuijlen P., Pennings N. et al. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis // *Wound Repair Regen.* – 2009; 17 (5): 649–56.
26. Wang F., Garza L., Kang S. et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin // *Arch. Dermatol.* – 2007; 143 (2): 155–63.
27. Zhang Y., Tang Y., Quan X. et al. Preliminary study of the ultrasonic measurement of thickness of skin in children // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. – 2007; 23 (5): 352–25.

METABOLISM OF COLLAGEN FIBERS IN THE PRESENCE OF AGE-RELATED CHANGES

O. Kapuler, MD; B. Selskaya; A. Galeeva; F. Kamilov
ZAO «Cosmetology Clinic»

The choice of an injectable drug for aesthetic correction must be inspired by pathogenetic validity, predictability of effect and usability.

Key words: injection procedures, collagen.