

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КОЖИ ПРИ ЕЕ СТАРЕНИИ

© 2016 г. В. Х. Хавинсон^{1,2}, Н. С. Линькова^{1,3}, Е. О. Куканова^{1,3}, О. А. Орлова¹

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии;

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова;

³Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

В обзоре рассматривается пул сигнальных молекул, регулирующих функциональную активность клеток кожи. Молекулами апоптоза и старения клеток кожи являются *p53*, *p21*, *p15*, *Cdk 4/6* и *Bcl-2*. Воспалительные процессы в фибробластах кожи реализуются через цитокины *TNF-α*, *TGF-β*, *IL-1*, *ICAM-1*, матриксные металлопротеиназы *MMP-1,2,3,9*, транскрипционный фактор *NF-κB* и активаторный белок *AP-1*. Важную роль в старении клеток кожи играют нейроиммуноэндокринные сигнальные молекулы—мелатонин, серотонин, маркер пролиферации фибробластов кожи хромогранин А и *CD98hc*. Возрастное изменение активности иммунных клеток кожи связано с нарушением экспрессии кластеров дифференцировки Т-лимфоцитов (*CD3*, *CD4*, *CD5*, *CD8*, *CD11*) и дендритных клеток (*CD83⁺*). Перечисленные сигнальные молекулы, продуцируемые фибробластами кожи, регулируют активность иммунных клеток, участвуют в каскаде реакций, связанных с воспалительными реакциями, пролиферацией, апоптозом и обновлением клеток кожи. На основе этих данных в настоящее время разрабатываются новые высокоселективные подходы к диагностике состояния кожи и созданию косметических средств для предотвращения ее старения.

Ключевые слова: кожа, старение, сигнальные молекулы, нейроиммуноэндокринные взаимодействия.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время имеются многочисленные теории старения организма [2, 6, 8, 9, 12, 13, 23–25, 31, 40, 45, 64–70]. Наибольшую популярность получили те, которые лучше других вписываются в непротиворечивую совокупность представлений о жизни [56] и старении организмов [13, 31, 64, 65, 67, 68]. К ним можно отнести онтогенетическую [13], адапционно-регуляторную [64, 65] и свободнорадикальную теорию старения организма [23–25, 38, 45]. В основе этих теорий лежат представления о том, что нарушение регуляторных и адапционных механизмов и активация свободнорадикальных процессов играют принципиальную роль в механизмах старения. Нитратно-нитритный фон существования современного человека [1, 14, 18, 26, 32, 46–49], эндогенные повреждающие факторы и воздействие токсических факторов окружающей среды, ведущие к нарушению сигнальных клеточных систем [11, 51, 52] и регуляторных механизмов [17, 33, 34, 35, 56] ускоряют процесс старения живых организмов. Мишенями повреждающего действия активных форм азота и кислорода могут быть мембраны

клеток и субклеточных структур [1, 50, 55, 56], ненасыщенные жирные кислоты [50, 54, 55], белки и ферментные системы [17, 35, 51], ДНК [15, 16], сигнальные системы [11, 33], а также другие системы, находящиеся на различных структурно-функциональных уровнях организма [62, 71, 72]. Эти теории хорошо согласуются с концепциями о биоритмах и циклических процессах [8, 9, 54, 55], участвующих в регуляции содержания активных форм азота и кислорода [11, 26–30, 32, 33, 35, 50, 51], которые нарушаются при старении организма. Изменение содержания активных форм азота и кислорода, нарушения в циклических регуляторных механизмах этих свободных радикалов, могут лежать не только в основе механизмов старения, но и многочисленных болезней [10–12, 18, 35], в том сердечно-сосудистых [1, 20, 44, 55, 56] и онкологических заболеваний [18, 26, 32].

Клетки кожи, как и другие клетки живого организма, подчиняются основополагающим принципам: принципу цикличности и голографическому принципу [47, 49, 53, 54–57]. Вследствие этого клетки кожи отражают основные механизмы старения всех клеток организма. Поскольку клетки

кожи находятся на поверхности тела, исследование биохимических и физиологических механизмов их старения более доступно, чем других клеток. Благодаря этому исследование механизмов старения кожи можно использовать для того, чтобы подойти к решению общих проблем геронтологии, а от них к решению частных задач старения других клеток организма. Настоящий обзор посвящен анализу роли различных сигнальных молекул в обновлении и старении клеток кожи и оценке перспектив применения молекулярных подходов в геронтологии.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ КОЖИ

Известно, что кожный покров человека представляет сложную многоуровневую взаимосвязанную систему, состоящую из 3-х основных слоев: эпидермиса, дермы и внутреннего слоя (подкожная жировая клетчатка) (рис. 1). Эпидермис состоит из верхнего слоя—многослойного эпителия, поверхностные клетки которого ороговевают и слущиваются (чешуйки), заменяются новыми. Под слоем ороговевших клеток, заполненным воздухом, расположен глубокий слой живых клеток с ядрами, способных к размножению (базальные клетки). В глубоких слоях эпидермиса клетки содержат меланин, защищающий кожу человека от воздействия ультрафиолетовых лучей. Дерма представлена волокнистой соединительной тканью с эластичными волокнами

(коллагены), придающими коже эластичность и упругость, и состоит из фибробластов [28, 39]. Здесь расположены кровеносные, лимфатические сосуды и нервы, рецепторы, потовые и сальные железы, волосяные луковицы. Подкожная клетчатка состоит из волокон рыхлой соединительной ткани и жировых долек. С возрастом кожа претерпевает структурные и функциональные изменения. Старение кожи отличается во всех ее слоях и сопровождается истончением эпидермиса, что выражается в уменьшении его толщины и количества рядов клеток. Это происходит за счет уменьшения содержания коллагеновых и эластических волокон, снижения синтеза эпидермальных липидов и скорости обновления клеток эпидермиса. С возрастом процесс восстановления кожи замедляется, и скорость обновления клеток снижается почти в 2 раза. Уменьшение числа меланоцитов приводит к увеличению их размера и количества меланина в них. Внешне это проявляется возникновением на коже гипермеланозных и гипомеланозных пятен. В дерме также происходит уменьшение числа и размеров клеток. Вследствие уменьшения количества фибробластов снижается синтез коллагена. Дегенеративные изменения коллагеновых и эластических волокон, изменение структуры их сети, уменьшение плотности дермы, выражается в появлении морщин, кожа становится менее пластичной, утрачивает упругость и эластичность. Возрастные изменения гиподермы (подкожно-жировой клетчатки) включают в себя уменьшение количества жира, содержащегося в подкожной клетчатке. В сочетании с

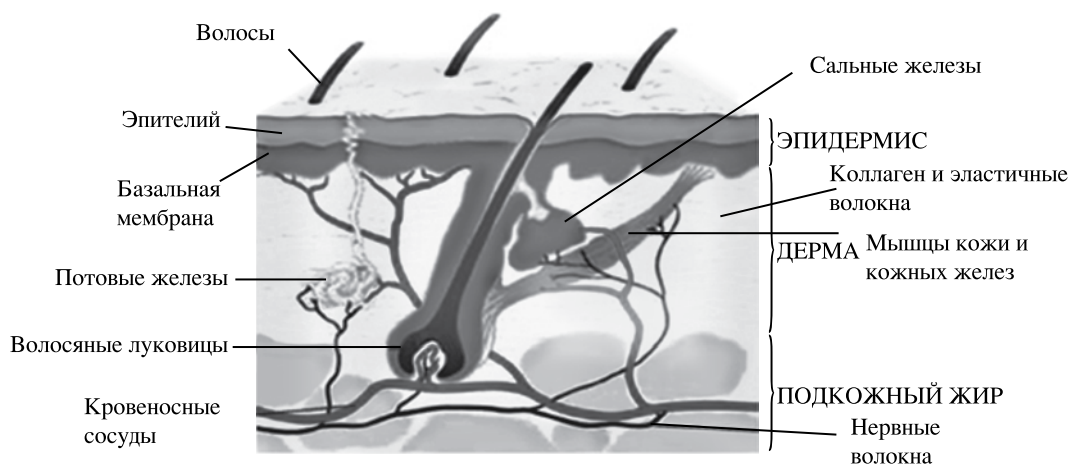


Рис. 1. Строение кожного покрова человека. Кожный покров человека представляет сложную многоуровневую взаимосвязанную систему, состоящую из 3х основных слоев: эпидермиса, дермы и внутреннего слоя (подкожная жировая клетчатка). В глубоких слоях эпидермиса клетки содержат меланин, защищающий кожу человека от воздействия ультрафиолетовых лучей. Дерма представлена волокнистой соединительной тканью с эластичными волокнами (коллагены), придающими коже эластичность и упругость, и состоит из фибробластов. Здесь расположены кровеносные, лимфатические сосуды и нервы, рецепторы, потовые и сальные железы, волосяные луковицы. Подкожная клетчатка состоит из волокон рыхлой соединительной ткани и жировых долек. С возрастом кожа претерпевает структурные и функциональные изменения.

истончением дермы и снижением эластичности кожи это приводит к тому, что на коже появляются глубокие складки [3].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СТАРЕНИЯ КОЖИ

Процесс старения кожи обусловлен как эпигенетическими, так и генетическими факторами. Генетические структурные изменения кожи являются следствием метилирования генов, кодирующих сигнальные молекулы, регулирующие функциональную активность клеток кожи, и несут индивидуальный характер. Генетические и эпигенетические факторы старения вызывают гистологические изменения кожи, которые заключаются в уплощении эпидермальных гребней, ослаблении поверхностных контактов между эпидермисом и дермой, что приводит к ухудшению обмена питательными веществами и метаболитами между слоями кожи. Скорость процесса старения неодинакова у мужчин и женщин и зависит от гормонального фона организма. Эпигенетические факторы, включающие воздействие солнечных лучей, загрязнение окружающей среды, курение, повторяющиеся движения лицевых мышц, образ жизни могут контролироваться с помощью различных профилактических мер [85]. К эпигенетическим факторам, прежде всего, относят повреждение кожи ультрафиолетом, который проникает внутрь дермы и инициирует каскад молекулярных и клеточных ответов, тем самым, являясь причиной повреждений кожи и ее старения. Индуцируемый ультрафиолетом синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), сериновых протеаз (эластазы нейтрофилов), эластазы фибробластов, свободных радикалов и фактора пигментной ксеродермы приводят к деградации или повреждают дермальный коллаген и компоненты внеклеточного матрикса, способствуя инвагинации эпидермиса. Кроме того, ультрафиолетовые лучи являются причиной истощения клеточных и ферментативных антиоксидантов (супероксиддисмутазы и каталазы) и активируют нейроэндокринную систему, приводя к иммуносупрессии и высвобождению нейроэндокринных медиаторов. На клеточном уровне ультрафиолетовое облучение индуцирует продукцию цитокинов, индуцирует поверхностную экспрессию адгезионных молекул и воздействует на такие клеточные процессы, как митоз, апоптоз и некроз [69]. ММП-1 инициирует расщепление фибриллярного коллагена типа I и III в дерме, который в дальнейшем разрушается ММП-2 и ММП-9. Коэкспрессия ММП-2, ММП-3 и ММП-9 приво-

дит к деградации неколлагеновых компонентов дермы, включая гликопротеины и протеогликаны базальной мембраны [89]. В коже при старении ММП присутствуют в более активном состоянии, поскольку уровень тканевых ингибиторов ММП снижается. Взаимодействие кожи с ультрафиолетом в первые часы приводит к легкому снижению уровня гиалуроновой кислоты (ГК), а затем к его увеличению и активному обновлению в дерме. Вследствие этого, кожа, стареющая в результате ультрафиолетового облучения, содержит меньше ГК, чем молодая кожа, так как происходит истощение ее клеток. Дополнительный острый эффект от ультрафиолетового облучения включает прямые воздействия на кератиноциты, такие как индукция некоторых интерлейкинов (IL) и фактора некроза опухоли- α ($TNF-\alpha$), приводящие к инфильтрации кожи фагоцитами, которые секретируют эти цитокины. IL-1 и $TNF-\alpha$ увеличивают скорость деградации протеогликанов и ингибируют их биосинтез. $TGF-\beta$ и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) оказывают противоположный эффект, индуцируя синтез протеогликанов. Уровень простагландинов и других медиаторов воспаления, таких как гистамин и лейкотриены, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора также возрастает в ответ на взаимодействие с ультрафиолетом. Эти провоспалительные медиаторы увеличивают проницаемость капилляров, приводя к инфильтрации и активации нейтрофилов и других фагоцитирующих клеток в коже. Активные формы кислорода продуцируются, главным образом, фагоцитами и многоядерными лимфоцитами и являются причиной оксидативных повреждений клеточных белков, жиров, углеводов и ДНК [76]. Одним из первичных событий кислородо-опосредованного воспаления является активация транскрипционных факторов. Ядерный фактор $NF-\kappa B$ и активаторный белок-1 (AP-1) – транскрипционные факторы, которые участвуют в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в иммунные и воспалительные ответы (гены, кодирующие цитокины, матрикс-деградирующие металлопротеазы, адгезионные молекулы, регуляторы клеточного роста, дифференцировки и апоптоза). Индуцируемое свободными радикалами перекисное окисление липидов способствует увеличению активности фосфолипазы. Это в свою очередь, приводит к усиленной продукции простагландинов. Фагоциты в дальнейшем стимулируют синтез и секрецию кератиноцитами элафина – ингибитора эластазы нейтрофилов человека, который впоследствии ограничивает повреждения, вызванные нейтрофилами [39, 63].

ЭКСПРЕССИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ КЛЕТКАМИ КОЖИ ПРИ СТАРЕНИИ

Методом иммуногистохимии верифицирована экспрессия мелатонина и его предшественника серотонина клетками базального слоя эпидермиса у людей разного возраста. Таким образом, эпидермис человека является местом биосинтеза эндогенных серотонина и мелатонина. Особого внимания заслуживает факт экспрессии изучаемых биогенных аминов кератиноцитами базального слоя эпидермиса. Известно, что базальный слой образован активно пролиферирующими полипотентными клетками [42]. Последние являются основными мишенями для повреждающего действия эндогенных и экзогенных факторов (в частности, активных форм кислорода) и источниками клонов клеток с повреждениями генетической информации. Продукция биогенных аминов кератиноцитами, не являющимися эндокринными клетками, укладывается в представление об эндокринной функции, как об общебиологической и присущей всем клеткам независимо от их происхождения [86]. В этом аспекте кератиноциты эпидермиса можно рассматривать как неотъемлемое звено нейроиммуноэндокринного старения кожи, регулирующие физиологические функции кожи, а продуцируемые ими вещества – как паракринные сигнальные молекулы для локальной координации межклеточных и межтканевых взаимодействий. Динамика экспрессии мелатонина и серотонина клетками эпидермиса при старении кожи имеет сходный характер. Количество базальных кератиноцитов, синтезирующих эти биогенные амины, достоверно снижалось в коже пациентов старше 60 лет по сравнению с молодыми людьми. Характерной особенностью экспрессии серотонина и мелатонина в коже было то, что количество иммунопозитивных к ним клеток значимо уменьшалось только у пациентов 50–55 лет, оставаясь стабильным у более молодых [43]. Следует отметить, что количественные показатели экспрессии клетками эпидермиса изучаемых биогенных аминов при старении были выше при хронологическом старении у пациентов до 55 лет, а после 60 лет – существенно не различались. Эти результаты могут указывать на то, что в коже, подверженной воздействию УФ-излучения, которое индуцирует как непосредственную фотомодификацию молекул ДНК, так и опосредованную через генерацию свободных радикалов, перекисное окисление белков и липидов, разрывы нитей ДНК, активацию фак-

торов транскрипции и другие эффекты, имеется активация компонентов нейроиммуноэндокринного старения кожи с усилением продукции серотонина и мелатонина. Действие этих молекул направлено на нивелирование последствий окислительного стресса. Среди сигнальных молекул нейроэндокринной системы дермы наиболее значимым возрастным изменениям подвергались показатели экспрессии хромогранина А (*CgA*). *CgA* продуцируется тучными клетками дермы. С помощью иммуногистохимического метода обнаружен *CgA* в цитоплазме мастоцитов кожи человека. Количество *CgA*-иммунопозитивных мастоцитов в коже при старении возросло в 2 раза. Установлено, что содержание мастоцитов, экспрессирующих *CgA* в коже, прогрессивно увеличивается с возрастом – со второй-третьей по седьмую декады жизни их число выросло более чем в 1,5 раза [61]. Поскольку в коже, закрытой от инсоляции, количество *CgA*-иммунопозитивных тучных клеток оставалось относительно стабильным на протяжении жизни пациентов, можно предположить, что их гиперплазия в коже является следствием эпигенетического влияния ультрафиолетового излучения, а прогрессивный рост числа мастоцитов с возрастом предполагает зависимость показателя от кумулятивной дозы ультрафиолета. Параллельное повышение оптической плотности экспрессии *CgA* свидетельствует об активации синтетической и секреторной функции тучных клеток при действии на кожу ультрафиолета. Кроме того, в коже определялось иммуноокрашивание антителами к *CgA* эндотелиальных клеток сосудов дермы. Появление экспрессии *CgA* в эндотелиоцитах дермы при фотостарении кожи, сопровождающемся гиперплазией тучных клеток и усилением их секреторной активности, может являться одним из адаптационных паракринных механизмов регуляции гомеостаза дермы в условиях индуцированного ультрафиолетом воспаления [91]. Усиление экспрессии *CgA* определяется гиперплазией иммунореактивных к нему тучных клеток и активацией их способности к синтезу или абсорбции этого белка эндотелиальными клетками. Показано, что структурно-функциональная организация нейроиммуноэндокринной системы при хронологическом старении характеризовалась постепенным снижением активности ее компонентов в эпидермисе и дерме. Учитывая важную роль этих молекул в патогенезе инволютивных процессов в коже, можно рекомендовать их использование в качестве нейроиммуноэндокринных маркеров старения кожи [42].

МОЛЕКУЛА АДГЕЗИИ ICAM-1: РЕГУЛЯЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КОЖЕ ПРИ СТАРЕНИИ

Изучение факторов, ускоряющих старение кожи, и факторов, провоцирующих воспаление, происходит при участии молекулы адгезии ICAM-1. Известно, что факторы воспаления и старения (инфекции, ультрафиолетовое излучение, свободные радикалы, гипоксия тканей, действие токсинов, стресса, гормонов, табачного дыма) приводят к тому, что поврежденные или подвергнутые стрессу клетки, синтезируют молекулу ICAM-1. Затем ICAM-1 транспортируется в стенку капилляров, находящихся в дерме, и связывается с их эндотелием [74]. Молекула ICAM-1, располагающаяся на стенке капилляра, играет опознавательную роль, сигналы которой распознаются моноцитами и макрофагами, индуцирующими воспалительный процесс. Эти иммунные клетки, взаимодействуя с молекулой ICAM-1, прикрепляются к сосудистой стенке и продвигаются между клетками капилляра в ткань кожи. Микровоспаление, возникающее вокруг сосудов дермы, к которым прикрепилась молекула ICAM-1, имеет много сходных черт с воспалением, которое развивается в коже при проникновении в нее бактерий, чужеродных тел или при ее повреждении. Иммунные клетки, проникшие в дерму из крови, секретируют протеолитические ферменты, способные разрушать коллаген и эластин, а также ферменты, растворяющие гель, заполняющий межклеточное пространство дермы. Как и при макровоспалении, при микровоспалении в коже появляются свободные радикалы, которые могут повреждать фосфолипидные мембраны клеток и ДНК. При повреждении клеточных мембран происходит активация расположенного в них фермента—фосфолипазы А, которая отщепляет от фосфолипидов свободные жирные кислоты. Из них синтезируются регуляторы воспаления—простагландины, эйкозаноиды, лейкотриены и др. [73]. Так как все эти процессы происходят на микроскопическом участке, окружающем сосуд дермы, то в большинстве случаев они остаются незамеченными. Затем воспаление прекращается, функционирование микрососудов нормализуется. Биологически активные вещества, вызывающие воспаление, разрушаются или поглощаются клетками, а вместо разрушенных структур дермы образуются новые. Однако чем чаще кожа испытывает стресс, чем интенсивнее и продолжительнее воздействие стрессовых факторов, тем больше вероятность, что разовьется хроническое многоочаговое микровоспаление, приводящее к необратимому повреждению структур

дермы, нарушению кровообращения и питания клеток, гиперпигментации и другим проявлениям старения кожи—появлению морщин, пигментных пятен, расширенных воспаленных сосудов.

РОЛЬ ПРОАПОПТОТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ В СТАРЕНИИ ЭПИДЕРМИСА И ДЕРМЫ

Наиболее полно морфофункциональное состояние эпидермиса при хронологическом и фотостарении кожи отражают показатели экспрессии белков *p53* и *Bcl-2* [7]. Нарушение механизма регуляции апоптоза приводит к накоплению поврежденных клеток, что является одной из составляющих процесса естественного старения кожи [78]. Получая сигналы о клеточном повреждении, белок *p53* либо останавливает клеточный цикл для репарации генома, либо индуцирует апоптотическую гибель клетки. Активированный *p53* одновременно осуществляет индукцию белков-промоторов апоптоза *Bax*, *Bak* и *Bad*, а также репрессию белков-ингибиторов апоптоза — *Bcl-2* и *Bcl-x* (рис. 2). Таким образом, дисбаланс между экспрессией генов белков, отвечающих за выживаемость клеток, и семейства белков, ответственных за гибель клеток, является механизмом, контролирующим гомеостаз в коже. Известно, что ген *p53* осуществляет контроль репликативного старения клеток. В “старых” клетках наблюдается активация гена *p53*. Инактивация *p53* приводит к тому, что клетки продолжают неограниченно пролиферировать. Фибробласты кожи, мутантные по гену *p53*, не стареют. Многие исследователи указывают на накопление в дерме с возрастом стареющих фибробластов, отличающихся устойчивостью по отношению к пролиферативным и проапоптотическим сигналам [19, 58, 78]. Последний эффект обусловлен, в первую очередь, повышением экспрессии *Bcl-2* и репрессией генов *G1*-фазы. Резистентность фибробластов к апоптозу может являться одним из факторов, способствующих накоплению клеток с повреждениями ядерной и митохондриальной ДНК, являющихся маркерами хроно- и фотостарения. Установлено, что в фибробластах келоидных рубцов нарушены механизмы апоптоза клеток, который необходим для регуляции количества клеток при формировании нормального рубца. Так, в келоидных фибробластах отсутствуют каспазы-3, 8 и 9 (белки, передающие апоптотический сигнал от *Fas*-рецептора). Кроме того, в тканях келоида имеет место повышение экспрессии трансформирующего ростового фактора- $\beta 1$ (*TFG*- $\beta 1$). Добавление к культурам келоида нормальных

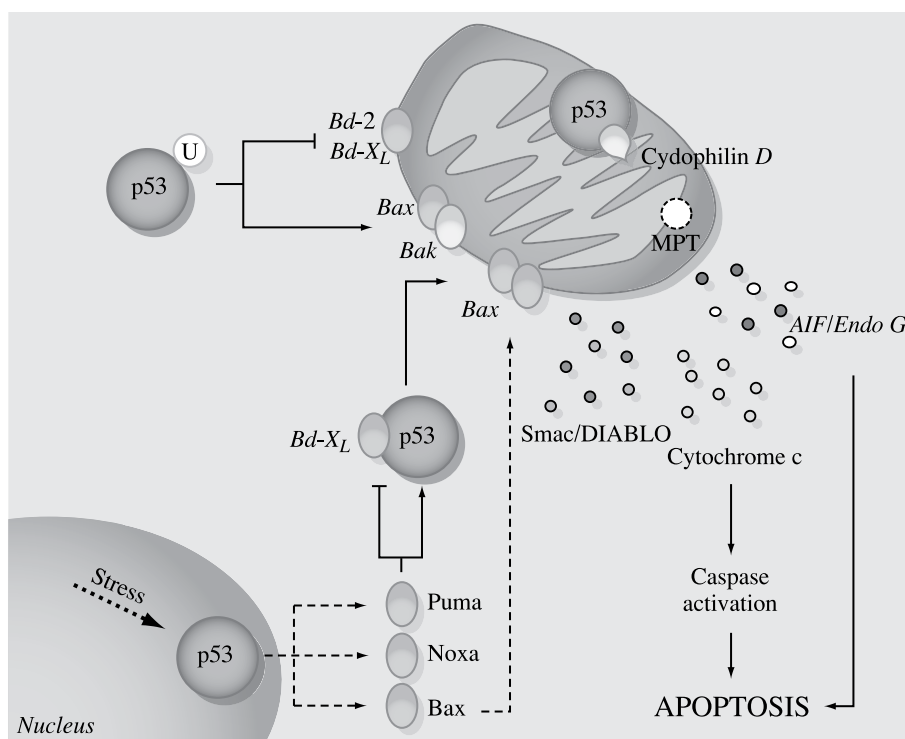


Рис. 2. Схема апоптоза в клетках кожи. Нарушение механизма регуляции апоптоза приводит к накоплению поврежденных клеток, что является одной из составляющих процесса естественного старения кожи. Получая сигналы о клеточном повреждении, белок *p53* либо останавливает клеточный цикл для репарации генома, либо индуцирует апоптотическую гибель клетки. Активированный *p53* одновременно осуществляет индукцию белков – промоторов апоптоза *Bax*, *Bak* и *Bad*, а также репрессию белков-ингибиторов апоптоза – *Bcl-2* и *Bcl-x*.

фибробластов ингибирует *Fas*-опосредованный апоптоз, а нейтрализация аутокринного *TFG-β1* в культуре келоидных фибробластов снимает их апоптотическую резистентность [87]. Имеются данные о повышении с возрастом резистентности кератиноцитов к апоптозу, что может являться результатом блокады *p53* другими белками, в первую очередь эндогенными *Bcl-2* и *MDM-2*, или мутаций гена и образования мутантного типа протеина – *mt p53*. По мнению ряда авторов, в сохранности кератиноцитов с фотоповрежденными митохондриальными ДНК ключевую роль играет протеин *Bcl-2* [78, 82]. Его локализация на мембране митохондрий вблизи источника свободных радикалов дает основание предполагать, что *Bcl-2* предотвращает апоптоз клетки, ингибируя продукцию радикалов или действуя как антиоксидант. В эпидермисе белок *Bcl-2* экспрессируется базальными кератиноцитами и обеспечивает выживание активно пролиферирующих клеток. Основным механизмом антиапоптотического эффекта белка *Bcl-2* является стабилизация мембран митохондрий, что приводит к блокаде выхода в цитоплазму клетки цитохрома *C*. Однако изучение возрастных изменений кожи методом электронной микроскопии показало, что харак-

терной особенностью эпидермиса людей пожилого и старческого возраста является увеличение количества апоптотических кератиноцитов в базальном слое эпидермиса. В эпидермисе кожи, подвергшейся фотостарению, отмечается высокая экспрессия протеина *p53*. В то же время иммуноокрашивание этого белка в эпидермисе закрытых участков кожи выражено слабо. Хронологическое и фотостарение кожи сопровождается увеличением доли клеток эпидермиса и дермы, экспрессирующих *p53*, а также аккумуляцией этого протеина в ядрах клеток открытых участков кожи. Кроме того, одновременно с экспрессией протеина *p53* наблюдается активация белков *p15* и *p21* [82]. Как известно, эти протеины являются ингибиторами циклин-зависимых киназ (*Cdk*), вследствие чего происходит остановка клеточного цикла и преждевременное старение клетки. Белки *p15* и *p27* являются ключевыми компонентами передачи ингибиторных сигналов, индуцируемых связыванием *TGF-β* со своими рецепторами. Обнаружено, что активированные рецепторы *TGF-β* фосфорилируют специфические сигнальные эффекторы, белки *Smad2* и *Smad3*, вызывая их связывание с супрессором *Smad4*. Образующиеся комплексы транслицируются из цитоплазмы в ядро, где они

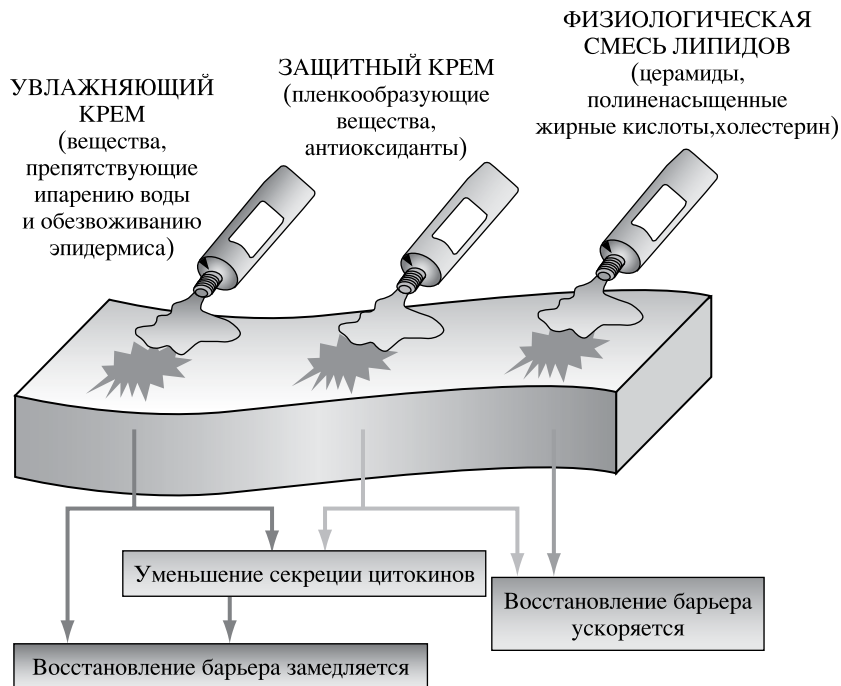
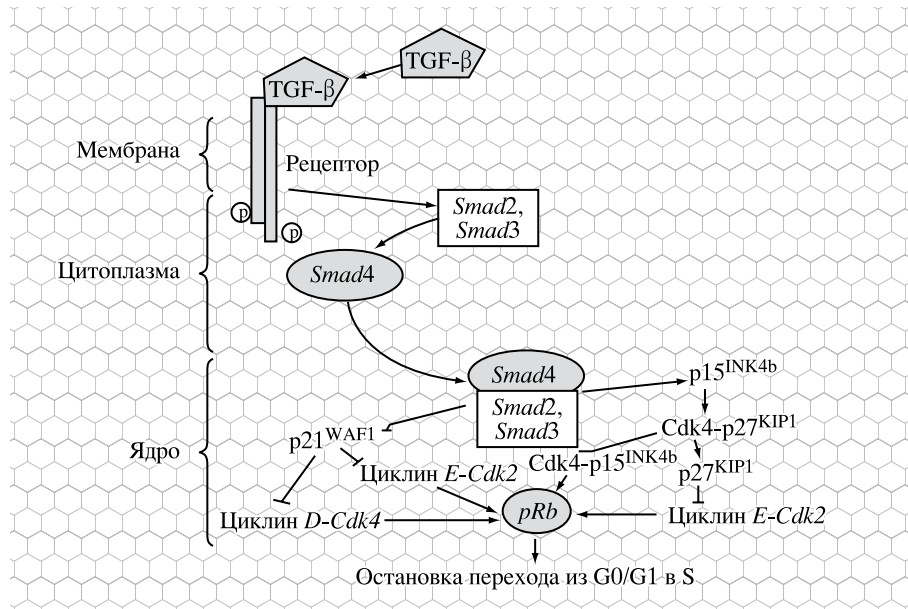


Рис. 3. Схема связывания *TGF- β* с рецептором и ингибирование циклин-зависимых киназ. Одновременно с экспрессией протеина *p53* наблюдается активация белков *p15* и *p21*. Эти протеины являются ингибиторами циклин-зависимых киназ (*Cdk*), вследствие чего происходит остановка клеточного цикла и преждевременное старение клетки. Белки *p15* и *p27* являются ключевыми компонентами передачи ингибиторных сигналов, индуцируемых связыванием *TGF- β* со своими рецепторами. Обнаружено, что активированные рецепторы *TGF- β* фосфорилируют специфические сигнальные эффекторы, белки *Smad2* и *Smad3*, вызывая их связывание с супрессором *Smad4*.

регулируют транскрипцию специфических генов, в частности ингибиторов *Cdk*. В результате активируются *p21*, и *p15*. Последний вытесняет *p27* из комплекса с *Cdk4/6* и подавляет образование их комплексов с циклинами *D*, необходимых для продвижения по *G1* (рис. 3). Высвобожденный

p27, в свою очередь, связывает и ингибирует комплексы циклин *E-Cdk2*, ответственные за начало *S*-фазы. Повышение экспрессии *p21* также ведет к подавлению активности комплексов циклин *D-Cdk4,6* и циклин *E-Cdk2*. В результате клетка останавливается в *G0/G1* и не входит в *S*-фазу.

ИММУННАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ ПРИ СТАРЕНИИ

С точки зрения иммунологии кожа представляет собой периферический лимфоидный орган, в котором происходит созревание наивных лимфоцитов, их пролиферация и антигенспецифическая дифференцировка в функционально зрелые T -клетки. Для изучения популяционного состава лимфоцитов кожи были использованы методы иммуногистохимии и “кожного окна” (определение процентного содержания клеток на отпечатке с небольшого участка кожи после удаления поверхностного слоя эпидермиса). Это позволило установить, что в норме лимфоидные клетки кожи являются преимущественно T -лимфоцитами: $CD5^+$ –19%, $CD3^+$ –48%, $CD25^+$ –26%, $CD4^+$ –33%, $CD22^+$ –18% [93]. Все они имеют специфичный общий маркер–кожный лимфоцитарный антиген (CLA), который является рецептором, контролирующим сродство T -клеток к коже. CLA –адгезивная молекула на мембране, которая обеспечивает связывание T -лимфоцита с эндотелием посткапиллярных венул кожи и переход его в дерму. CLA -позитивные T -клетки составляют 10–15% циркулирующих клеток крови. Популяция CLA -позитивных T -клеток представлена несколькими субпопуляциями, различающимися по рецепторному статусу и функциональной активности. Для всех CLA -позитивных T -клеток характерна экспрессия кожного T -клеточного хемоаттрактанта ($CTACK$), который индуцирует проникновение в клетки кожи T -лимфоцитов из циркуляции, прежде всего при различных воспалительных процессах. Показано, что $CTACK$ играет важную роль в иммунном ответе кожи. Наиболее значима его патогенетическая роль как провоспалительного фактора при таких заболеваниях, как атопический и контактный дерматиты. Кроме того, большинство T -лимфоцитов нормальной кожи здорового человека имеют рецепторы к другим хемокинам – биологически активным веществам, контролирующим миграцию клеток, в частности лимфоцитов. Это способствует их активному участию в различных иммунологических реакциях, как физиологических, так и патологических. T -клетки кожи способны дифференцироваться в цитотоксические клетки или клетки памяти ($CD45RO$) [92]. Клетки памяти экспрессируют также кожный лимфоцитарный антиген (CLA), образуются в лимфатических узлах, дренирующих кожу, и возвращаются в кожу при воспалении. В норме они участвуют в формировании иммунитета в коже, а при патологии принимают участие в патогенезе кожной T -клеточной лимфомы, оттор-

жения трансплантата, атопического дерматита и т.д. Около трети лимфоцитов кожи являются T -хелперами ($CD4^+$). В последние годы показано, что данная субпопуляция клеток представлена двумя разновидностями – $Th1$ и $Th2$, которые различаются прежде всего по спектру продуцируемых цитокинов. В норме между этими клетками существует определенный баланс; при заболеваниях кожи соотношение $Th1/Th2$ меняется: при воспалительных процессах повышается активность $Th1$ -лимфоцитов. Таким образом, лимфоциты кожи представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, в которой присутствуют клетки рециркулирующего пула и специфические кожные лимфоциты [73]. Для последних характерен своеобразный набор клеточных рецепторов, обуславливающих их тропность к коже, а также определенный набор продуцируемых цитокинов, позволяющий им участвовать в различных клеточных реакциях, которые обеспечивают репарацию кожи. При псориазе основными представителями воспалительного инфильтрата кожи являются $CD11c^+$ -клетки, а также различные субпопуляции T -лимфоцитов. Клетки Лангерганса ($Langerin^+$, $CD1a^+$), обладающие свойствами захвата и презентации антигена, встречаются в коже здоровых людей преимущественно в эпидермисе, а в период развития иммунных болезней в значительной степени обнаруживались в дерме, находясь в непосредственном контакте с лимфоцитами [82]. Количество зрелых $CD83^+$, у которых наиболее выражены иммуногенные свойства за счет большого числа кофакторных молекул, было почти в 8 раз выше в прогрессирующей период развития болезни. Большинство этих молекул находилось в составе дермальных клеточных инфильтратов. Наиболее многочисленная субпопуляция $CD11c^+$ -клеток является основным источником продукции TNF . Цитотоксические T -лимфоциты ($CD8^+$) в коже больных, взаимодействуя с моноцитами периферической крови, индуцируют их дифференцировку в TNF - $\alpha/iNOS$ -продуцирующие дендритные клетки ($CD11c^+$), которые обладают способностью стимулировать пролиферацию $Th0$ -лимфоцитов и инициировать $Th1$ -клеточный иммунный ответ. В прогрессирующей период псориаза в дерме в клетках воспалительного инфильтрата отмечен высокий уровень экспрессии маркера пролиферации $Ki67$. Иммуногистохимическим методом с использованием двойной маркировки ($CD3^+ Ki67^+$) было установлено, что около одной трети пролиферирующих клеток являются T -лимфоцитами [82]. В процессе созревания T -лимфоцитов их фенотип меняется с $CD45RA^+/CD45RO^-$ на $CD45RA^+/CD45RO^+$.

Субпопуляция $CD45RA^+$ -клеток в коже больных псориазом в период развития псориазических высыпаний, представлена наивными T -лимфоцитами, рекрутированными из периферической крови посредством хемоаттрактантов. Можно предположить, что именно эти T -клетки активно делились в коже и экспрессировали маркер пролиферации $Ki67$. Большое количество $CD45RO^+$ -клеток в области псориазических высыпаний в прогрессирующий период заболевания обусловлено присутствием эффекторных T -лимфоцитов. При затихании процесса воспаления значительная часть активированных T -клеток элиминируется путем апоптоза, а часть остается в коже, дифференцируясь в эффекторные T -клетки памяти. Высокий уровень экспрессии антиапоптотического белка $Bcl2$, который обычно наблюдается в клетках T -зоны лимфоидных фолликулов, при псориазе в разгар воспаления необходим для обеспечения деления клеток и преждевременной гибели эффекторных лимфоцитов, а в период ремиссии—создает условие для длительного выживания T -клеток памяти. В дальнейшем эффекторные T -клетки памяти могут приобретать фенотип центральных T -клеток памяти и осуществлять циркуляцию между кожей и лимфатическими узлами. Возможно, эти клетки служат резервом расширенного после дебюта псориаза клона специфических лимфоцитов, которые могут быстро увеличить свою численность при последующих обострениях заболевания [92]. $CD98hc$ —молекула, взаимодействующая с рецепторами, вызывающими старение кожи. Известно, что с возрастом активность транспортера $CD98hc$ и интегринов (рецепторов, связанных с компонентами экстрацеллюлярного матрикса) нарушается. Однако до сих пор участвующие в этом молекулярные механизмы оставались неизвестными. Установлено, что удаление гена $CD98hc$ у мышей нарушает функциональную активность клеток кожи и процесс ее заживления [81]. Кроме того, изменяя клеточную пролиферацию и миграцию, удаление этого гена вызывает сбой в цикле развития волосяного фолликула. Ученые расшифровали весь комплекс сложных механизмов, связанных с $CD98hc$, в частности, разрегулирование функции интегрин, вызванное отсутствием этой молекулы. Данные подтверждаются тем, что транспортер аминокислот $CD98hc$ модулирует сигнал интегрин, что очень важно для обновления кожи. Таким образом, $CD98hc$ активно участвует в обновлении кожи за счет восполнения клеток, когда это необходимо (например, при заживлении раны). Молекула $CD98hc$ необходима для быстрого и эффективного обновления кожи. Снижение

ее экспрессии, наблюдаемое *in vivo* у старых мышей, подтверждает ее роль в сохранении тканей, цикле волосяного фолликула и заживлении кожи, которые нарушаются с возрастом. Статус переносчика $CD98hc$ *in vivo* можно рассматривать в качестве показателя способности кожи к самообновлению.

ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА В КОСМЕТОЛОГИИ

Целью геропротекторных средств в косметологии является защита барьерного слоя кожи от повреждений, снабжение кожи незаменимыми жирными кислотами, увлажнение, стимуляция регенерации, противовоспалительное и антиоксидантное действие [4, 60]. При нарушении барьерной функции через кожу проникают микроорганизмы, что создает большую нагрузку на иммунную систему. Итогом становятся кожные инфекции и вспышки воспалений. Кроме того, кожа начинает обезвоживаться—становится менее упругой, тусклой, на ней появляются морщинки, что ускоряет ее старение кожи. Если клетки кожи находятся в состоянии стресса, в них происходит повышенный синтез цитокинов. В результате активизируется воспалительная реакция. Возникает дисбаланс процессов, регулирующих скорость образования рогового слоя и скорость его отшелушивания. Это может привести к утолщению рогового слоя, шелушению, воспалению и покраснению кожи и преждевременному старению. То есть, действие такого рода косметических средств основано на восстановлении барьерной функции кожи (рис. 4). Известно, что кожа способна к регенерации. Но с возрастом этот процесс замедляется. Поэтому действие другой группы косметических средств, имеющих в составе гиалуроновую кислоту, основано на активации клеточной регенерации. Особенной характеристикой гиалуроновой кислоты является высокая реакционная способность к связыванию с водой. В растворах гиалуроновая кислота существует в гибкой, свернутой конфигурации, которая содержит в 1000 раз больше воды, чем полимер. Эта особенность позволяет гиалуроновой кислоте поддерживать в нормальном состоянии внеклеточное пространство и контролировать гидратацию тканей [37]. Кроме того, гиалуроновая кислота играет ключевую роль в регенерации тканей, так как она поддерживает нормальное функционирование тканей и способствуют регуляции заживления ран. Эти свойства позволяют гиалуроновой кислоте быть ценным компонентом косметических средств, где она используется в качестве антивозрастного

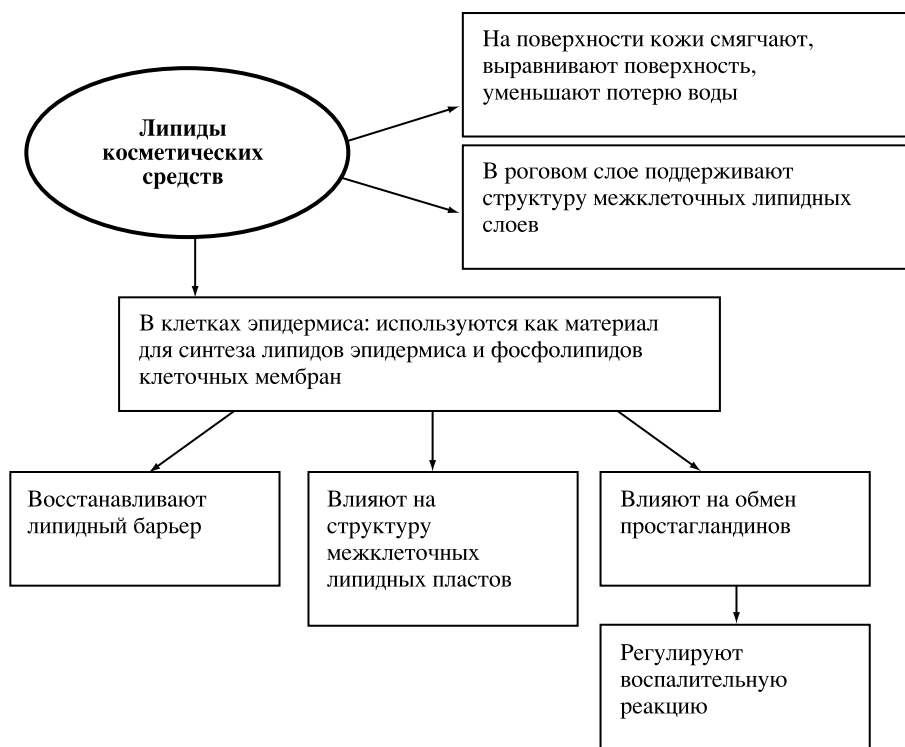


Рис. 4. Действие косметических средств. Целью геропротекторных средств в косметологии является защита барьерного слоя кожи от повреждений, снабжение кожи незаменимыми жирными кислотами, увлажнение, стимуляция регенерации, противовоспалительное и антиоксидантное действие.

компонента, воздействуя на морщины и уменьшая их. Однако действие гиалуроновой кислоты может быть ограничено ее размером, который может достигать до 2000 кДа. Вследствие этого она не может эффективно проникать в клетки кожи. Данная проблема решается путем дробления высокомолекулярной молекулы. Известно, что фрагмент гиалуроновой кислоты с молекулярной массой менее, чем 20 кДа – *Toll*-подобных рецепторы (*TLRs*) вызывает активацию продукции провоспалительных посредников. Известно, что по мере старения организма большое количество гиалуроновой кислоты переходит из свободного состояния в связанное (с белками) [94]. При этом она частично утрачивает свои способности, а именно: ингибировать реакции свободно-радикального окисления, вовлекаться в метаболический путь и стимулировать активность фибробластов, привлекать и удерживать воду. За счет снижения содержания воды кожа теряет упругость, и ее гладкий рельеф деформируется. Поэтому, действие косметических средств основано на восполнении необходимого количества гиалуроновой кислоты в клетках кожи. Для улучшения состояния кожи используются препараты содержащие гиалуроновую кислоту, которая создает влажную среду вокруг повреждения и позволяет клеткам создавать каскады, а также

облегчает работу ферментов, участвующих в регенерации кожи, факторов роста (*GF*) и цитокинов. В экспериментах показано, что некоторые из этих веществ, например эпидермальный фактор роста (*EGF*) и трансформирующий бета-фактор роста (*TGF*), ускоряют заживление ран и способствуют регенерации [76]. Также некоторые препараты содержат медьсодержащие пептиды (*GHK*-пептиды). В их состав входят три аминокислоты – глицин, гистидин и лизин, а также атом меди. Молекулы этих веществ выполняют сигнальную функцию: они активируют репарационные процессы в коже. Более того, данные молекулы индуцируют синтез коллагена и мукополисахаридов кожи, а также увеличивают её эластичность, активируют фибробласты, стимулируют восстановление и регенерацию соединительной ткани и сосудистой стенки [83]. Усиливая образование эндогенного *TGF-β*, пептиды способствуют укреплению кожи и исчезновению глубоких морщин. В косметических составах используют так же аргирелин (ацетилгексапептид-3) – пептид, ингибирующий активность нейромедиатора катехоламина, вызывающего нервные импульсы. Он предотвращает напряжение мышц, сокращение которых приводит к появлению мимических морщин. Данный эффект достигается путём блокирования кожных рецепторов, с

которыми соединяются пептиды. Таким образом, физиологическая стимуляция пептидами способствует восстановлению функционирования кожи. В основе молекулярного механизма действия коротких пептидов лежит их способность эпигенетически регулировать экспрессию генов, в частности белка коллагена, синтез белков и активировать пролиферацию и дифференцировку клеток. Таким образом, использование коротких пептидов в эстетической медицине с целью профилактики возрастных изменений организма может способствовать торможению дегенеративных изменений в коже. Установлено, что полипептидный комплекс эпифиза и короткие синтетические пептиды (*KE*, *AEDG*, *EDR*) способствуют замедлению процесса старения клеток кожи. В основе их действия лежат молекулярные механизмы, связанные с эпигенетической регуляцией экспрессии генов и синтеза белков [83, 84]. После применения крема, в состав которого входил пептид *AEDG* и *EDR*, было отмечено увеличение влагосодержания в поверхностных слоях кожи. Визуально у пациенток после применения пептидов выявлено уменьшение четкости рельефа морщин в области шеи. Таким образом, пептид *AEDG*, стимулирующий функциональную активность нейроиммуноэндокринной системы, и пептид *EDR*, обладающий вазопротекторной активностью, повышали функциональную активность клеток кожи у женщин старшего возраста. Пептидные биорегуляторы способствуют активации механизмов поддержания функциональной активности клеток кожи, при полном отсутствии аллергических реакций, индивидуальной непереносимости, побочных и дозозависимого эффектов. Анализ литературы, показал, что молекулярные механизмы действия большинства используемых средств недостаточно изучены, исключение составляют короткие пептиды. Что говорит о недостоверности используемой продукции. В связи с этим исследование молекулярных механизмов старения кожи является важным для поиска мишеней действия косметологических средств, способных эпигенетически регулировать экспрессию генов, продуктами которых являются белки-маркеры возрастной инволюции кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным представлениям, обновление клеточного состава кожи осуществляется за счет постоянно протекающих процессов пролиферации и дифференцировки собственных полипотентных клеток, расположенных на базальной мембране эпидермиса и на волосных

фолликулах. Полипотентные клетки базального эпидермиса поддерживают пул кератиноцитов, клетки волосного фолликула способны дифференцироваться в креатиноциты и в различные типы клеток дермы. Для активации и регуляции процессов клеточного обновления необходим каскад физиологических реакций, реализуемый цитокинами, факторами роста и другими сигнальными молекулами, синтез которых регулируется микроокружением и непосредственно фибробластами кожи. Вследствие возрастного снижения функциональной активности клеток кожи количество синтезируемых в ней сигнальных молекул становится недостаточным для пролиферации и дифференцировки фибробластов кожи. Возникает необходимость внесения дополнительного сигнала для эффективного клеточного обновления кожи. В последние годы большое число исследований посвящено изучению старения организма. Средняя продолжительность жизни людей за последние 20 лет в России увеличилась на 10%, а в Европе – на 15%. Первые признаки старения отмечаются в коже, выполняющей, прежде всего, барьерную функцию и наиболее подверженной неблагоприятному воздействию внешней среды. Инволютивные изменения в коже характеризуются дисфункцией защитного барьера. Кроме того, старение кожи имеет выраженные внешние проявления и способствует возникновению неблагоприятного эстетического восприятия, что особенно важно для людей, работа которых связана с активной социальной жизнью. Таким образом, старение кожи имеет как функционально-физиологическое, так и социальное значение, что обуславливает актуальность данной проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами // Физиология человека. 1990. Т. 20. № 3. С. 165–174.
2. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии. Спб.: Эскулап. 1999. 129 с.
3. Ахаладзе Н.Г. Биологический возраст как проблема теоретической и практической медицины // Предиктивная медицина. 2010. № 5–6. С. 18–22.
4. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н. и др. Орган иммунной системы // Педиатрия 2010. № 2. С. 10–18.
5. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Фотодерматозы и лучевой дерматит – дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. 2-ое изд.. М.: “Практика”, 2007. 234 с.

6. *Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С.* Биология продолжительности жизни. М.: Наука. 1991. 280 с.
7. *Газитаева З.И., Чеонг Й., Линькова Н.С. и др.* Молекулярная морфология кожи. Оптимизация диагностики старения и изучения пептидных геронпротекторов. Санкт-Петербург: Свое издательство, 2015. 122 с.
8. *Голубев А.Г.* Биология продолжительности жизни и старения. СПб. Изд-во Н-Л. 2015. 384 с.
9. *Голубев А.Г.* Понимание старения // Успехи геронтологии. 2004. Вып. 15. С. 133–138.
10. *Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Салыкина М.А. и др.* Кортексин (нейропротекция на молекулярном уровне) // Нейроиммунология. 2010. Т. 8. № 1–2. С. 34–40.
11. *Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смазлий Л.В. и др.* Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 46–58.
12. *Гусев В.А.* Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии // Успехи геронтологии. 2000. Вып. 4. С. 41–49.
13. *Дильман В.М.* Большие биологические часы. М.: Знание. 1986. 256 с.
14. *Доломатов С.И., Гоженко А.И., Москаленко Т.Я. и др.* Влияние аскорбиновой кислоты на почечный транспорт эндогенных нитратов и нитритов у человека // Экспер. и клин. фармакол. 2005. Т. 68. № 1. С. 50–52.
15. *Есипов Д.С., Есипова О.В., Зиневич Т.В. и др.* Анализ содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК клеток мозга крыс при изучении защитного действия кортексина // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. № 1. С. 59–63.
16. *Есипов Д.С., Сидоренко Е.В., Есипова О.В. и др.* Определение отношения 8-оксо-2'-дезоксигуанозина к 2'-дезоксигуанозину в ДНК с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ в сочетании с амперометрической детекцией // Вестник МИТХТ. 2010. Т. 5. № 3. С. 69–74.
17. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П.* НО-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 30–34.
18. *Ильницкий А.П., Реутов В.П., Рыжова Н.И. и др.* Модифицирующее действие нитритов на легочный бластомогенез и вирусный лейкозогенез у мышей: возможная роль окиси и двуокиси азота // Вестник РАМН. 2000. № 7. С. 11–16.
19. *Канцерогенез.* Под ред. чл.-корр. РАМН проф. Заридзе Д.Г. М.: Научный мир, 2000; 15–18. 418 с.
20. *Карпов Р.С., Дудко В.А.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: STT. 1998. 672 с.
21. *Картамышев А.И., Арнольд В.А.* Врачебная косметика. М.: Медгиз, 2005. 302 с.
22. *Кветная Т.В., Князькин И.В.* Мелатонин, роль и значение в возрастной патологии, СПб.: ВМедА, 2003. 93 с.
23. *Кольтовер В.К.* Детерминированная надежность ферментов и стохастическая природа старения // Надежность биологических систем. Киев: Наукова думка. 1985. С. 148–161.
24. *Кольтовер В.К.* Надежность ферментативной защиты клетки от супероксидных радикалов и старение // Докл. АН СССР. 1981. Т. 256. С. 199–202.
25. *Кольтовер В.К.* Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы // Успехи геронтологии. 1998. Вып. 2. С. 37–42.
26. *Кондакова И.В., Загребельная Г.В., Реутов В.П.* Влияние пероксидных радикалов и оксида азота на пролиферирующую активность опухолевых клеток // Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук. 2003. № 1. С. 78–82.
27. *Крушинский А.Л., Реутов В.П., Кузенков В.С. и др.* Оксид азота участвует в защитном эффекте от акустического стресса при кратковременной адаптации крыс линии Крушинского-Молодкиной к гипоксии // Изв. РАН. сер. биол. 2007. № 3. С. 329–335.
28. *Кряжева С.С., Снарская Е.С.* Фотостарение кожи (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации для врачей. М-2010 ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.
29. *Кузенков В.С., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др.* Оксид азота вносит положительный вклад в протекторное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Вестник Московского университета. Биология. 2010. Т. 16. № 1. С. 3–7.
30. *Куроптева З.В., Реутов В.П., Байдер Л.М. и др.* Влияние гипоксии на образование оксида азота в тканях сердца животных // Докл. РАН. 2011. Т. 441. № 3. С. 406–410.
31. *Лисицын Ю.П.* Теории медицины XX в. М.: Медицина. 1999. 176 с.
32. *Мавлетова Д.А., Реутов В.П., Ряполов В.В., Дворкин Г.А.* Влияние оксида азота и гипертермии на содержание белков теплового шока в культуре опухолевых клеток // Докл. РАН. 2006. Т. 411. № 6. С. 837–840.
33. *Марков Х.М.* Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. № 4. С. 30–43.
34. *Марков Х.М.* Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиологических наук. 2001. Т. 32. № 3. С. 49–65.
35. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П.* Оксид азота и НО-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. 2000. Т. 65. № 4. С. 485–503.

36. *Миринова Л.Г.* Медицинская косметология. М.: “КРОН-ПРЕСС”, 2000. 242 с.
37. *Молочков В.А., Шабалин В.Н., Кряжева С.С.* Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МОНИКИ 2005. 376 с.
38. *Обухова Л.К., Эммануэль Н.М.* Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. 1983. Т. 52. С. 353–372.
39. *Огрызко Е.В., Иванов М.А.* Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости кожи в Российской Федерации в 2000–2006 гг. Росс. журн. кожн. и вен. болезней, 2008; (6): 4–8.
40. *Оловников А.М.* Старение как универсальная хроническая “болезнь количественных признаков”: клеточное старение и РНК-зависимая ионная модуляция продуктивности генов // Успехи геронтологии. 1999. Вып. 3. С. 65–67.
41. *Орлова О.А., Линькова Н.С., Трофимова С.В.* Перспективы применения полипептидного комплекса в косметологии у женщин разного возраста // Сб. матер. конференции “Актуальные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике”, Киев, 2014. С. 63–64.
42. *Пальцев М.А., Кветной И.М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 3-е изд. М.: Шико. 2014. 752 с.
43. *Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О.* Сигнальные молекулы: место и роль в персонифицированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний // Молекулярная медицина. 2012. № 5. С. 3–8.
44. *Пинелис В.Г., Сорокина Е.Г., Реутов В.П. и др.* Влияние токсического воздействия глутамата и нитрита на содержание циклического ГМФ в нейронах и их выживаемость // Докл. РАН. 1997. Т. 352. № 2. С. 259–261.
45. *Прайор У.* Роль свободнорадикальных реакций в биологических системах // Свободные радикалы в биологии. М.: Мир. 1979. Т. 1. С. 13–67.
46. *Реутов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биол. химии. 1995. Т. 35. С. 189–228.
47. *Реутов В.П.* Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла окиси азота // Биохимия. 1999. Т. 64. № 5. С. 634–651.
48. *Реутов В.П.* Медико-биологические аспекты циклов окиси азота и супероксидного анион-радикала // Вестн. РАМН. 2000. № 4. С. 35–41.
49. *Реутов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. 2002. Т. 67. № 3. С. 353–376.
50. *Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П.* Исследование парамагнитных центров, возникающих при взаимодействии двуокиси азота с олеиновой кислотой и тирозином // Докл. АН СССР. 1978. Т. 241. № 6. С. 1375–1377.
51. *Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П.* Кислород как ингибитор нитритредуктазной активности гемоглобина // Известия АН СССР. Сер. биол. 1983. № 3. С. 408–418.
52. *Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г.* Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных // Физиология человека. 1994. Т. 20. № 3. С. 165–174.
53. *Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. и др.* Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиологических наук. 2007. Т. 38. № 4. С. 39–58.
54. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* NO-Синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла окиси азота // Биохимия. 1998. Т. 63. № 7. С. 1029–1040.
55. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н. и др.* Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек // Успехи физиол. наук. 2012. Т. 43. № 4. С. 73–93.
56. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Охотин В.Е.* Обобщающая концепция развития атеросклероза: патологические механизмы формирования сосудистой недостаточности // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 8. Материалы Конгресса. С. 55–56.
57. *Реутов В.П., Шехтер А.Н.* Как в XX в. физики, химики и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? // Успехи физических наук. 2010. Т. 180. № 4. С. 393–414.
58. *Снарская Е.С., Молочков В.А.* Базалиома. М.: Медицина, 2003. 136 с.
59. *Снарская Е.С., Рябцева А.А., Сурикова Н.Н.* Кумулятивные эффекты воздействия ультрафиолетового излучения на развитие патологии кожи и глаз // Вестник оптометрии. 2009. № 6. Р. 53–58.
60. *Справочник по медицинской косметике.* Под ред. А.Ф.Ахабадзе. М.: “Медицина”, 2005. 253 с.
61. *Томас П. Хебиф.* Кожные болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ.; под общим ред. акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. 672 с.
62. *Фадюкова О.Е., Кузенков В.С., Реутов В.П. и др.* Антистрессорное и ангиопротекторное влияние окиси азота на крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 90. № 1. С. 89–96.
63. *Франк Г.А., Снарская Е.С., Завалишина Л.Э.* Матриксные металлопротеиназы и их тканевые инги-

- биторы при базально-клеточном и метатипическом раке кожи // Архив патологии. 2005. № 1. С. 12–15.
64. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука. 1988. 239 с.
65. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни // Л.: Наука. 1988. 248с.
66. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Трофимов А.В. и др. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения // Успехи современной биологии. 2011. Т. 131, № 2. С. 115–121.
67. Хансон К.П. Роль апоптоза в старении и возрастной патологии // Успехи геронтологии. 1999. Вып. 3. С. 103–110.
68. Хейфлик Л. Смертность и бессмертие на клеточном уровне // Биохимия. 1997. Т. 62. С. 1380–1393.
69. Чайковская Е., Губанова Е. Фотостарение и биологическое старение кожи. М.: Нувель Эстетик – “Алмаз-пресс”. 2003. № 4. С. 44–50.
70. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Анализ возрастных изменений нервной трофики сердечно-сосудистой системы в норме и в условиях патологии // Морфологические ведомости. 2012. № 3. С. 6–11.
71. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Морфофункциональные исследования нейрогенной природы заболеваний сердечно-сосудистой системы // Морфологические ведомости. 2014. № 1. С. 6–20.
72. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 11–15.
73. Ярилин А.А. Кожа и иммунная система. // Косметика и медицина. 2001. № 2. С. 5–13.
74. Bernstein E.F., Chen Y.Q., Kopp J.B. et al. Longterm sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sunprotected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. V. 34. P. 209–218.
75. Brennan M., Bhatti H., Nerusu K.C. et al. Matrix metalloproteinase-1 is the major collagenolytic enzyme responsible for collagen damage in UV-irradiated human skin. // Photochem Photobiol 2003. V. 78. P. 43–48.
76. Clinical Dermatology: a Color Guide to Diagnosis and Therapy. Thomas P. Habif, M.D. Light-Related Disease and Disorders of Pigmentations. – 3rd ed. Mosby. Hanover, New Hampshire. 1996. 608 p.
77. Diamantopoulos N., Boutis A.L., Kortzis I. et al. Matrix metalloproteinases and proangiogenic factors in testicular germ cell tumors // J. BION 2010. V. 15. P. 116–121.
78. Donehower L.A. Does p53 affect organismal aging? // J. Cell. Physiol. 2002. V. 192, N 1. P. 23–33.
79. Ghosh P., Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effect molecular weights dependent? // Semin Arthr Rheum. 2002. V. 32. № 10. P. 10–37.
80. Glogau R.G. Physiologic and structural changes associated with aging skin. // Dermatol Clin 1997. V. 15. P. 555–559.
81. Greussing R., Hackl M., Charoentong P. et al. Identification of microRNA-mRNA functional interactions in UVB-induced senescence of human diploid fibroblasts. / Eur J Dermatol. 2014. V. 4. № 14. P. 224.
82. Kanitakis J. Immunohistochemistry of normal human skin // Eur J Dermatol. 1998. V. 8. P. 539–547.
83. Khavinson V.Kh., Soloviev A.Yu., Tarnovskaya S.I. et al. Mechanism of biological activity of short peptides: Cell penetration and epigenetic regulation of gene expression // Biology Bulletin Reviews. 2013. V. 3. № 6. P. 451–455.
84. Khavinson V.Kh., Tendler S.M., Kasyanenko N.A. et al. Tetrapeptide KEDW Interacts with DNA and Regulates Gene Expression // American Journal of Biomedical Sciences. 2015. V. 7. № 3. P. 156–169.
85. Kligman L.H. Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. // Clin Geriatr Med. 1989. V. 5. P. 235–251.
86. Méhul B., Asselineau D., Bernard D. et al. Gene expression profiles of three different models of reconstructed human epidermis and classical cultures of keratinocytes using *cDNA* arrays. Arch Dermatol Res. 2004. V. 296. P. 145–56.
87. Patroi I., Annessi G., Girolomoni G. Mid-dermal elastolysis: a clinical, histologic, and immunohistochemical study of 11 patients // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. V. 4. № 6. P. 846–851.
88. Ratz-Lyko A., Arct J., Pytkowska K. Methods for evaluation of cosmetic antioxidant capacity // Skin Res Technol. 2012. V. 18. № 4. P. 421–430.
89. Ravanti L., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in wound repair (review) // Int. J. Mol. Med. 2000. V. 6. P. 391–407.
90. Régnier M., Schmidt R., Bernerd F. Gene expression profiles of three different models of reconstructed human epidermis and classical cultures of keratinocytes using *cDNA* arrays // Arch Dermatol Res. 2004. V. 296. P. 145–56.
91. Rodriguez-Martin M., Martin-Ezquerria G., Man M.Q. et al. Expression of epidermal CAMP changes in parallel with permeability barrier status. // J Invest Dermatol. 2011. V. 131. N 11. P. 2263–2270.
92. Santos M.S., Leka L.S., Ribaya-Mercado J.D. et al. Short- and long-term beta-carotene supplementation do not influence T cell-mediated immunity in healthy

- elderly persons. // *Am J Clin Nutr.* 2007. V. 66, N 4. P. 917–924.
93. *Unver N., Freyschmidt-Paul P., Hörster S. et al.* Alterations in the epidermal-dermal melanin axis and factor XIIIa melanophages in senile lentigo and ageing skin. // *Br J Dermatol.* 2006. V. 155. N 1. P. 119–128.
94. *Voelcker V., Gebhardt C., Averbek M. et al.* Hyaluronan fragments induce cytokine and metalloprotease upregulation in human melanoma cells in part by signaling via TLR4. // *Exp Dermatol.* 2008. V. 17. P. 100–107.

Поступила в редакцию
20.02.2015 г.

Molecular Mechanisms of Functional Activity Decreasing of the Skin Cells With Its Aging

V. Kh. Khavinson^{1,2}, N. S. Linkova^{1,3}, E. O. Kukanova^{1,3}, O. A. Orlova¹

¹*Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology;*

²*St. Petersburg I. I. Mechnikov State Medical Academy (SPSMA), St. Petersburg;*

³*Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University*

The article discusses the pool of signaling molecules that regulate the functional activity of the skin cells. Molecules of apoptosis and cells skin aging are *p53*, *p21*, *p15*, *Cdk 4/6* and *Bcl-2*. Inflammation in skin fibroblasts are realized through the cytokines *TNF- α* , *TGF- β* , *IL-1*, *ICAM-1*, matrix metalloproteinase *MMP-1,2,3,9*, transcription factor *NF- κ B* and activator protein *AP-1*. An important role in the aging of skin cells play neuroimmunoendocrine signaling molecules – melatonin, serotonin, skin fibroblast proliferation marker chromogranin *A* and *CD98hc*. Age-related changes in the activity of immune cells of the skin is associated with impaired expression of cluster of differentiation of *T*-lymphocytes (*CD3*, *CD4*, *CD5*, *CD8*, *CD11*) and dendritic cells (*CD83⁺*). These signaling molecules produced by the fibroblasts of the skin, regulate the activity of immune cells involved in the cascade of reactions associated with inflammatory responses, proliferation, apoptosis and cell regeneration. Based on these data nowadays new highly selective approaches to the diagnosis of the skin and the creation of cosmetic agents for the prevention of aging are developed.

Key words: skin, aging, signaling molecules, neuroimmunoendocrine interaction.