

УДК 591.477(615.015.16+612.821+616-008.61)616-001.4/.5

DOI: 10.12737/20130

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕРМЫ КОЖИ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СТАРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****С.С.Целуйко, Е.А.Малиук, Л.С.Корнеева, Н.П.Красавина**

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

**РЕЗЮМЕ**

**В литературном обзоре раскрыты современные представления о морфологии и биохимии межклеточного вещества соединительной ткани дермы кожи, также дана характеристика ее клеточного состава (фибробласты, тучные клетки, гистиоциты). Рассмотрены основные физические факторы, влияющие на процесс старения кожи. Показано, что возрастные изменения кожи связаны с уменьшением числа фибробластов, снижением количества коллагена, изменением его структуры и соотношения различных типов коллагенов.**

*Ключевые слова: соединительная ткань, дерма, основное вещество, волокна, фибробласты, гистиоциты, тучные клетки, старение кожи.*

**SUMMARY****MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF SKIN DERMIS AND ITS CHANGES DURING AGING (REVIEW)****S.S.Tseluyko, E.A.Maliuk, L.S.Korneeva, N.P.Krasavina**

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

**The review reveals modern concepts of morphology and biochemistry of the intercellular substance of connective tissue of the skin dermis, as well as the characteristic of its cellular composition (fibroblasts, mast cells, histiocytes). The main physical factors influencing the aging process have been studied. It has been shown that age-related skin changes are associated with the decrease in the number of fibroblasts and the amount of collagen, changes in its structure and the relation between its different types of collagens.**

*Key words: connective tissue, dermis, a basic substance, fibers, fibroblasts, histiocytes, mast cells, skin aging.*

Кожа представлена эпидермисом, расположенным на базальной мембране, далее следует сосочковый слой дермы, в составе которого присутствуют фибриллы разного диаметра, идущие в различных направлениях [1]. Волокна, которые плотно подходят к базальной мембране, имеют диаметр 20-60 нм. Ниже располагаются более тонкие микрофибриллы, диаметром 10–20 нм, а еще глубже: окситалановые волокна, незрелые эластические фибриллы диаметром 8-12 нм [2]. Соединительная ткань дермы кожи далека от гомогенности, границы ее слоев нечеткие. Более рыхлый сосочковый

слой постепенно переходит в плотную оформленную соединительную ткань сетчатого слоя, в котором преобладает волокнистый компонент. Далее следует жировая подкожная соединительная ткань [5].

Коллаген – основная структурная часть дермы, обеспечивающая упругость и эластичность кожи [6, 7]. Найдено более 20 генетических разновидностей коллагена [11, 12]. В коже взрослого человека более тонкие волокна коллагена III типа оплетают волокна I типа и ориентируют их в пространстве. Коллаген III типа преобладает в фетальной и постнатальной коже, его содержание увеличивается на первых стадиях репаративных процессов после повреждения кожи [24]. Коллаген I типа синтезируется на более поздних стадиях заживления ран и становится доминирующим в рубцовой ткани. Коллаген V типа объединен в фибриллах с коллагеном I и III типов и участвует в регуляции диаметра фибрилл, а также в образовании базальных мембран и стенки кровеносных сосудов. Коллаген VI типа распространен на всем протяжении дермы, связан с фибриллами и, предположительно, участвует в организации межклеточного вещества дермы. Коллаген IV типа встречается в базальной мембране, сосудах и придатках кожи [26]. Коллаген VII типа формирует якорные фибриллы в дермо-эпидермальной пластине и связан с фибриллами сосочкового слоя дермы [29]. Коллагены I, II, III и V типов являются фибриллярными, т.к. способны формировать филаменты и фибриллы. Остальные коллагены этой способностью не обладают и являются аморфными [1]. Электронно-микроскопически коллагеновые волокна состоят из коллагеновых фибрилл диаметром 40-50 нм, связанных между собой цементирующим веществом. Аминокислотный состав цепей специфичен: в них преобладают аминокислоты глицин, пролин, лизин, гидроксипролин и гидроксизин [25]. Коллагеновые волокна подвергаются постоянному обновлению. В разрушении коллагеновых волокон в условиях физиологической нормы участвуют фибробласты, которые имеют необходимый для фиброклазии набор ферментов. При этом возможно как внеклеточное расщепление этих волокон, так и внутриклеточный коллагенолиз [11, 30].

Эластические волокна образуют обширную тонкую сеть в дерме, содержат до 90% эластина. Эластин, как и коллаген, содержит много глицина и пролина, а также две уникальные аминокислоты – десмозин и изодесмозин. При образовании эластического волокна еще до сборки эластина из фибриллина формируются микрофибриллы (окситалановые волокна), служащие основой для дальнейшего отложения эластина, который

постепенно накапливается в центральной части в форме аморфного компонента (элауниновые волокна), смещая фибриллярный компонент на периферию [27]. Окситалановые эластические волокна являются самыми тонкими и располагаются перпендикулярно поверхности кожи непосредственно под эпидермисом. Их разрушение клинически проявляется вялостью, провисанием кожи и, в конечном итоге, образованием морщин [10].

Ретикулярные волокна представлены преимущественно на границе эпидермиса и дермы, вблизи сосудов, вокруг потовых желез, в соединительнотканых влагалищах волосяных фолликулов и состоят из коллагеновых фибрилл диаметром от 0,2 до 50 нм, заключенных в аморфный матрикс [28].

В рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани сосочкового слоя преобладает основное вещество, которое состоит на 90% из воды, а также белков (гликопротеины, протеогликаны, присутствуют белки крови – альбумин, глобулин, фибриноген), жиров, углеводов (гликозаминогликаны), минеральных веществ [1, 11]. Наиболее важными гликозаминогликанами являются гиалуроновая и хондроитинсерные кислоты, которые в силу своей гидрофильности удерживают большое количество воды и формируют гель, через который диффундируют метаболиты. В зависимости от функционального состояния основное вещество может находиться в состоянии геля – коллоидное, и золя – более жидкое состояние. Этот переход осуществляется ферментом гиалуронидазой, которая расщепляет гиалуроновую кислоту основного вещества [22, 25]. Гликозаминогликаны представляют собой длинные неразветвленные цепи из повторяющихся дисахаридных единиц. В коже обнаружены хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, гепарин и гиалуроновая кислота [13]. Последняя очень быстро синтезируется и так же быстро разрушается, что обеспечивает увеличение проницаемости основного вещества, усиливает миграцию клеток соединительной ткани. Кожа крыс отличается наиболее высоким содержанием гепарина и имеет самое низкое количество хондроитин-сульфатов [31].

Протеогликановый компонент матрикса в силу своих полианионных свойств ответственен за гидратацию, прочность на сжатие, способность деформироваться, преодолевать деформацию и восстанавливать свое гидратированное состояние (упругость). Также они способствуют правильной организации коллагеновых волокон (упаковке молекул тропоколлагена в фибриллы) и ограничивают их рост в длину [9, 26]. Обмен основного вещества осуществляется достаточно эффективно за счет катаболизма гликозаминогликанов. С возрастом увеличивается число межмолекулярных связей белка, вследствие чего повышается содержание резистентного к действию энзимов коллагена. Избыточное количество метаболически инертного коллагенового белка приводит к нарушению обмена в тканях кожи – ее старению. Гликопротеины – сложные белки, состоящие из полипептидной цепи и короткой

разветвленной цепи олигосахарида. Кроме них в основном веществе присутствуют другие гликопротеины, формирующие фибриллярные структуры – фибронектин и фибриллин. Выявлены две разновидности фибронектина: клеточный – связанный с поверхностью клеток, и плазматический – свободный, обнаруживаемый в плазме крови. Клеточный фибронектин входит в состав оболочки клетки. Вне клетки он часто откладывается в виде фибриллярных полимеров и образует вместе с коллагеном и гликозаминогликанами опорный матрикс клеток, участвует в регуляции дифференцировки клеток соединительной ткани, в формировании коллагеновых волокон. Фибронектин участвует в заживлении кожных ран. Растворимый плазматический фибронектин выполняет роль опсонина. Опсонизируя бактерии, частицы антигенов, фрагменты фибрина и коллагена, этот фибронектин облегчает поглощение их макрофагами, что играет большую роль в очищении ран кожи при повреждении [31]. Фибриллин формирует микрофибриллы, которые укрепляют связи между компонентами межклеточного вещества, входят в состав эластических волокон.

К основным клеткам рыхлой волокнистой соединительной ткани относят: стволовые клетки, органоспецифические клетки-предшественники (префибробласты), дифференцирующиеся фибробласты, зрелые фибробласты, репаративные фибробласты, миофибробласты, фиброкласты, фиброциты [7]. Стволовые клетки и органоспецифические клетки-предшественники являются камбиальными, резервными клетками. Зрелые фибробласты – дифференцированные клетки, самые активные в функциональном отношении, обеспечивают поддержание гомеостаза, выполняют синтетическую, резорбционную и регуляторную функции при обновлении или ремоделировании тканей. Они синтезируют белки волокон (эластин, коллаген), компоненты межклеточного матрикса (фибронектин, гликозаминогликаны). Существует мнение, что в норме зрелая кожа человека содержит три субпопуляции фибробластов, каждая из которых имеет свою локализацию [8, 27]. Различают папиллярно-дермальные фибробласты, расположенные в поверхностной дерме; ретикулярные фибробласты, залегающие в глубоких слоях дермы и фибробласты, ассоциированные с волосяными фолликулами. Ряд зарубежных авторов описали две большие составляющие дифферона: митотически активные фибробласты (МФ) и постмитотические фибробласты (ПМФ) [4, 24, 25]. В коже человека соотношение клеточных популяций МФ/ПМФ постоянно и составляет 2:1 независимо от возраста человека [2, 3]. Фибробласты определяют не только регенерационные изменения в коже, но и возрастные превращения, ассоциированные с количеством, пролиферативным потенциалом и биосинтетической активностью этих клеток [1]. Количество коллагеновых волокон с возрастом уменьшается, так как снижаются синтетические особенности фибробластов, нарушается состав внеклеточного матрикса, стареющие фибробласты обладают малой по-

движностью [4].

Поскольку дерма кожи имеет хорошо развитое микроциркуляторное русло, то вполне вероятно, что периваскулярные клетки принимают активное участие в цитогенезе фибробластов, как в физиологических условиях, так и при заживлении ран [14]. Учитывая факт локализации префибробластов вблизи сосудов микроциркуляторного русла [9], наибольшая плотность которой наблюдается в области двух капиллярных сетей, разграничивающих папиллярный, ретикулярный слои и гиподерму [25], можно предположить, что именно в данной области сосредоточен основной пул малодифференцированных предшественников фибробластов [22, 23]. При этом папиллярный слой относительно ретикулярного имеет более обильное кровоснабжение из-за необходимости обеспечения трофики эпидермиса и выполнения кожей функции терморегуляции [11].

Ремоделирование межклеточного матрикса – непрерывный процесс его изменения, приведение структуры в соответствие выполняемыми функциями к оптимальному сопротивлению, воздействию механическим нагрузкам. По современным представлениям, в реализацию процессов ремоделирования на клеточном уровне вовлечено большинство клеточных типов дермы, однако именно представители фибробластического дифферона являются ведущим исполнительным элементом [9, 14]. Фиброкласты – это специализированные формы фибробластов с хорошо развитым лизосомальным аппаратом и выраженной фагоцитарной функцией. Они не имеют на поверхности рецепторов к иммуноглобулинам. В физиологических условиях практически не встречаются. Фиброкласты участвуют в процессах резорбции при заживлении ран или гипертрофии, когда поглощают излишки не разрушенного межклеточного матрикса при восстановительных процессах соединительной ткани [30, 31].

Гистиоциты (тканевые макрофаги) вместе с клетками Лангерганса составляют макрофагальную систему кожи. Различают: фагоцитарные гистиоциты; гистиоциты, синтезирующие белки; гистиоциты, приспособленные к специальной функции секреции или накопления [1]. Наряду с фагоцитозом, макрофаги обладают способностью выступать как антигенпрезентирующие клетки. Макрофаги синтезируют большое количество цитокинов, среди которых преобладают IL-1 и TNF [16, 20].

Тканевые базофилы (тучные клетки) присутствуют в количестве 12 клеток на 1 мм<sup>2</sup> [29]. Эти клетки встречаются во всех слоях дермы и в подкожно-жировой клетчатке. Они отличаются большим полиморфизмом и полифункциональностью. Большое значение как в репаративных процессах, так и в интактной ткани имеет митогенное действие веществ, выделяющихся при дегрануляции тучных клеток, на клетки микроциркуляции. По данным ряда авторов тучные клетки при сокультивировании их с фибробластами могут передавать свои гранулы непосредственно фибробласту. Этот феномен был назван трансгрануляцией [8, 22]. Т-

клетки, клетки Лангерганса, тканевые базофилы, эпидермоциты кожи обладают взаиморегуляцией, все работают в кооперации в иммунном ответе и включены в патогенетические механизмы заболеваний кожи, как аутоиммунного характера [27], так и неиммунного [26, 31].

Старение – процесс, затрагивающий все органы, однако заметнее всего он проявляется на коже [21, 27]. Старение кожи включает в себя два процесса: «внутреннее» и «внешнее» старение. При «внутреннем» старении кожа остается гладкой, без участков гиперпигментации, с более резко выраженными морщинами, но с сохраненными геометрическими пропорциями. При микроскопии обычно выявляются такие признаки, как атрофия эпидермиса, уплощение эпидермальной сети, а также атрофия дермы. Коллагеновые волокна не утолщаются, однако их количество увеличивается, причем отмечается увеличение соотношения коллагена III/I типов. Содержание коллагенов IV и VII уменьшается с возрастом, что более выражено у лиц, подвергавшихся длительной инсоляции. Кроме того, уменьшение крепящих фибрилл и формирующего его коллагена VII типа приводит к ослаблению связи между дермой и эпидермисом и является одной из причин формирования морщин [14, 23]. Гликирование коллагена и других белков внеклеточного матрикса играет большую роль при старении кожи. Этот процесс заключается в присоединении остатка молекулы сахара (глюкозы или фруктозы) к коллагену и белкам внутриклеточного матрикса. Вследствие гликирования коллагена сеть утрачивает сократительную способность, а коллагеновые волокна становятся более жесткими и резистентными к ремоделированию [20, 21].

«Внешнее» старение кожи обусловлено суммарными эффектами воздействия ультрафиолетового облучения на протяжении всей жизни человека. К характерным проявлениям «внешнего» старения кожи относятся морщины, зоны дис- и гиперпигментации (веснушки, лентиго, очаги при каплевидном меланозе). Гистопатологические изменения в коже при фотостарении характеризуются атрофией эпидермиса и изменением коллагеновых и эластиновых волокон. При значительной выраженности процесса фотостарения коллагеновые волокна фрагментируются, утолщаются и становятся более водорастворимыми. Изменение эластиновых волокон настолько характерны для фотостарения кожи, что классическим признаком при этом является именно эластоз – появление скоплений аморфного эластинового материала [17, 27]. Фрагменты эластиновых волокон могут подвергаться перекрестному сшиванию и кальцификации [19]. Показано, что при более продолжительном ультрафиолетовом облучении патологические изменения коллагеновых и эластиновых волокон приобретают прогрессирующий характер [29].

Внутренние причины старения кожи определяются наследственностью, интенсивностью обменных процессов и уровнем функционирования нервной, эндокринной и иммунной систем. Кожу относят к

гормонозависимым органам, так половые гормоны (эстрогены и андрогены) влияют на митотическую функцию клеток эпидермиса и дермы. Эстрогены способствуют поддержанию упругости и эластичности кожи, стимулируя синтез фибробластами коллагеновых, эластиновых волокон и гиалуроновой кислоты. Резкое снижение уровня эстрогенов у женщин в период менопаузы приводит к дегидратации кожного покрова и образованию морщин. Было установлено, что содержание коллагена в коже в большей степени зависит от гормонального фона, чем от хронологического возраста [18, 21]. Процесс старения не минует и придатки кожи: уменьшается количество эккринных желез и снижается их функция. Число сальных желез увеличивается, но их секреторная функция снижается [15]. В секрете сальных желез содержится три вида жирных кислот, триглицериды, сквален, холестерин и воск. С возрастом падает уровень сквалена в липидной пленке кожи, а вместе с ней и его антиоксидантные свойства, защищающие другие липидные компоненты кожи. Перекисное окисление липидов играет важную роль в старении кожи, в формировании злокачественных опухолей кожи, токсическом действии ксенобиотиков. В условиях окислительного стресса происходит химическая модификация аминокислотных остатков, образование внутри- и межпечерочковых белковых мостиков, взаимодействие металлов и ферментов, приводящие к окислению лизина, гистидина, пролина и аргинина [17].

Известно, что с возрастным увеличивается частота апоптозов в популяции фибробластов. В процессе старения наблюдается также снижение продукции компонентов межклеточного вещества соединительной ткани дермы. Значимые различия между фибробластами дермы молодых и пожилых людей касаются пролиферативных потенциалов. Так, исследователи выяснили, что общая продукция коллагена в коже людей 80 лет и старше снижена примерно на 75% относительно молодых людей (18-29 лет), что связано с понижением синтетической активности фибробластов дермы, уменьшением общей численности их популяций [13, 25]. Важную роль в старении кожи играют фиксирующие фибриллы, состоящие из коллагена VII типа и обеспечивающие плотное прилегание базальной мембраны к сосочковому слою дермы. У людей, кожа которых на протяжении многих лет подвергается солнечному облучению, отмечается существенно более низкое содержание фиксирующих фибрилл по сравнению с людьми, подвергающимся не столь интенсивному и не столь продолжительному солнечному облучению. Исследователи, которые установили и проанализировали данную закономерность, сделали заключение о том, что именно ослабление связи между дермой и эпидермисом (вследствие уменьшения количества фиксирующих фибрилл) является причиной образования морщин [11].

В молодой коже окситалановые волокна образуют сеть, ориентированную в перпендикулярном направлении от наиболее поверхностных отделов сосочкового слоя дермы и заканчивающуюся чуть ниже базальной

мембраны. По мере старения кожи наблюдается постепенная дезорганизация этой сети [16, 20]. При старении происходит увеличение выработки противовоспалительных цитокинов, которые вызывают воспалительные изменения, сопровождающиеся деградацией коллагена, эластина и других структурных элементов кожи.

Теория Д.Наман (1956 г.) – воздействие свободных радикалов на старение, получила широкое распространение. Перекисное окисление липидов – один механизмов образования свободных радикалов, он сопровождается повреждением клеточных мембран, развитием атеросклеротических процессов и обуславливает появление прочих признаков старения кожи. Активные формы кислорода могут существенно повреждать ДНК, элементы цитоскелета, клеточные белки и мембраны [14, 15].

Приведенные в настоящем обзоре данные указывают, что дерма кожи является очень важным компонентом, поскольку определяет морфологические и функциональные свойства кожных покровов. Многие теоретические данные и аспекты биомеханики старения остаются неизученными. Тем не менее, постоянно появляются новые данные о влиянии генетических факторов, стволовых клеток, теломеров, иммунной системы и гормонов на процесс старения, что в будущем должно привести к внедрению новых методов борьбы с этим явлением.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.Т., Глухов А.А., Остроушко А.П. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. Т.5, №3. С.601–608.
2. Аравийская Е.Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств ежедневного ухода // Русский медицинский журнал. 2008. Т.16, №8. С.574–575.
3. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. М.: Медицина, 2003. 400 с.
4. Безуглый А.П. Перспективные методы аппаратной физиотерапии в косметологии // Материалы IV Международной конференции «Современные технологии восстановительной медицины (диагностика, оздоровление, реабилитация)». Сочи, 2001. С.62–67.
5. Баринев Э.Ф., Айзятупов Р.Ф., Баринев М.Э., Сулаева О.Н. Функциональная морфология кожи: от основ гистологии к проблемам дерматологии // Клиническая дерматология и венерология. 2012. Т.10, №1. С.90–93.
6. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? // Цитология. 2010. Т.52, №2. С.99–109.
7. Гетлинг З.М. Ультраструктурное исследование дермы // Эстетическая медицина. 2002. Т.1, №4. С.315–322.
8. Зорина А.И., Бозо И.Я., Зорин В.Л., Черкасов В.Р., Деев Р.В. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клиниче-

ского применения // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. VI, №2. С. 15–26.

9. Марголина А. Стресс как косметологическая проблема. Часть 2. Стресс и кожа // Косметика & медицина. 2000. №2. С. 42–52.

10. Мантурова Н.Е., Городилов Р.В., Кононов А.В. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2010. №1. С. 88–92.

11. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медицинская литература. 2006. 752 с.

12. Малюк Е.А., Целуйко С.С., Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика кожи конечностей крыс в дореактивном периоде при местном охлаждении на фоне введения дигидрокверцетина // Вопросы фундаментальной и прикладной науки: сб. мат. междунар. науч. конф. / под ред. В.С.Волкова, Е.Б.Виноградовой, С.С.Целуйко, Р.М.Хацаевой, Л.А.Шаминой. М., 2015. С.23–30.

13. Малюк Е.А., Целуйко С.С., Красавина Н.П. Структурные изменения кожи конечностей крыс при местном охлаждении на фоне применения антиоксиданта // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. №2. С. 101–105.

14. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / под ред. С.П.Миронова. М.: Известия, 2009. Т.1. 379 с.

15. Орехова Э.М., Васильева Е.С. Общебиологические процессы функционального изменения и возрастного старения кожи // Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование. 2010. №11. С.22–28.

16. Смирнова И.О., Кветной И.М., Князькин И.В., Данилов С.И. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры старения. СПб.: ДЕАН, 2005. 285 с.

17. Тихонова И. В., Танканга А.В., Косякова Н.И., Чемерис Н.К. Возрастные особенности функционирования микроциркуляторного русла кожи человека // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2005. Т.91, №10. С.1132–1137.

18. Шугинина Е.А. Увядание кожи как отражение общебиологического процесса старения // Проблемные вопросы пластической и реконструктивной хирургии: тез. докл. междунар. конф. М., 2004. С.247–248.

19. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection // J. Am. Acad. Dermatol. 2003. Vol.48, №2. P.244–252.

20. Baumann L., Weinkle S. Improving elasticity: the science of aging skin // Cosmet. Dermatol. 2007. Vol.20, №3. P.168–172.

21. Baumann L. Cosmetic dermatology: Principles and Practice // New York: McGraw-Hill Medical, 2002. 226 p.

22. Doljanski F. The sculpturing role of fibroblast-like cells in morphogenesis // Perspect. Biol. Med. 2004. Vol.47, №3. P.339–356.

23. El-Domyati M., Attia S., Saleh F., Brown D., Birk D.E., Gasparro F., Ahmad H., Uitto J. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin // Exp. Der-

matol. 2002. Vol.11, №5. P.398–405.

24. Feingold K.R. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis // J. Lipid Res. 2007. Vol.48, №12. P.2531–2546.

25. Jakob T., Ring J., Udey M.C. Multistep navigation of Langerhans/dendritic cells in and out of the skin // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol.108, №5. P.688–696.

26. Kalinin A., Marekov L.N., Steinert P.M. Assembly of the epidermal cornified cell envelope // J. Cell Sci. 2001. Vol.114, Pt.17 P.3069–3070.

27. Lahmann C., Bergemann J., Harrison G., Young A.R. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers // Lancet. 2001. Vol.357, №9260. P.935–936.

28. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J., Herrmann G., Ma W., Kuhr L., Meewes C., Wlaschek M. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms // Exp. Gerontol. 2000. Vol.35, №3. P.307–316.

29. Yaar M., Gilchrist B.A. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function // Clin. Geriatr. Med. 2001. Vol.17, №4. P.617–630.

30. Zhuang L., Wang B., Shinder G.A., Shivji G.M., Mak T.W., Sauder D.N. TNF receptor p55 plays a pivotal role in murine keratinocyte apoptosis induced by ultraviolet B irradiation // J. Immunol. 1999. Vol.162, №3. P.1440–1447.

31. Zouboulis C.C., Baron J.M., Böhm M., Kippenberger S., Kurzen H., Reichrath J., Thielitz A. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology // Exp. Dermatol. 2008. Vol.17, №6. P.542–551.

## REFERENCES

1. Alekseev N.T., Glukhov A.A., Ostroushko A.P. The role of fibroblast cells differon in the process of wound healing. *Bulletin of experimental and clinical surgery* 2012; 5(3):601–608 (in Russian).

2. Arabian E.R. Age-related changes in the dermis, new information and ways of correction by means of daily care. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16(8):574–575 (in Russian).

3. Akhtyamov S.N., Butov Yu.S. Practical dermatocosmetology. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).

4. Bezuglyy A.P. Advanced techniques in cosmetology physiotherapy. In: Proceedings of the IV International Conference "Modern technologies of regenerative medicine (diagnostics, recovery, rehabilitation)". Sochi; 2001: 62–67 (in Russian).

5. Barinov É.F., Aiziatulov R.F., Barinova M.É., Sulaeva O.N. Functional morphology of the skin: from fundamentals of histology to the problems of dermatology. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2012; 10(1):90–93 (in Russian).

6. Bozo I.J., Deev R.V., Pinaev G.P. Is «fibroblast» a specialized cell or a functional condition of mesenchymal cells derivatives? *Tsitologiya* 2010; 52(2):99–109 (in Russian).

7. Getling Z.M.. Ultrastructural studies of the dermis. *Esteticheskaya meditsina* 2002; 1(4):315–322 (in Russian).

8. Zorina A.I., Bozo I.Ya., Zorin V.L., Cherkasov V.R., Deev R.V. Derma fibroblasts: peculiarities of cyto-genesis,

histophysiology and possible clinical use. *Cellular Transplantation and Tissue Engineering* 2011; VI(2):15–26 (in Russian).

9. Margolina A. Stress as a cosmetic problem. Part 2: Stress and skin. *Kosmetika & meditsina* 2000; 2:42–52 (in Russian).

10. Manturova N.E., Gorodilov R.V., Kononov A.V. Skin ageing: mechanism of development and structural changes. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii* 2010; 1:88–92 (in Russian).

11. Myadelets O.D., Adaskevich V.P. Morphofunctional dermatology. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2006 (in Russian).

12. Maliuk E.A., Tseluyko S.S., Krasavina N.P. Morphofunctional characteristic skin limbs of rats in a latent period when local cooling on the background of Dihydroquercetin. In: Proceedings of the International Conference "Issues of fundamental and applied science". Moscow; 2015: 23–30 (in Russian).

13. Maliuk E.A., Tseluyko S.S., Krasavina N.P. Structural changes in the limbs skin in rats at local cold exposure during treatment with antioxidants. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2015; 2:101–105 (in Russian).

14. Omel'yanenko N.P. Slutskiy L.I. Connective tissue (cytophysiology and biochemistry). Pt. I. Moscow: Izvestiya; 2009 (in Russian).

15. Orekhova E.M., Vasilieva E.S.. General Biological Processes of Functional Changes in Skin Aging. *Novye meditsinskie tekhnologii. Novoe meditsinskoe oborudovanie* 2010; 11:22–28 (in Russian).

16. Smirnova I.O., Kvetnoy I.M., Knyazkin I.V., Danilov S.I. Neuro-immuno-endocrinology of skin and molecular markers of aging. St. Petersburg: DEAN; 2005 (in Russian).

17. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Kosyakova N.I., Chemeris N.K., Age features of the functioning of the microvasculature of human skin. *Rossiyskiy fiziologicheskyy zhurnal imeni I.M.Sechenova* 2005; 91(10):1132–1137 (in Russian).

18. Shuginina E.A.. Aging of skin as a reflection of general biological aging process. In: Proceedings of the International Conference "Problematic issues of Plastic and Reconstructive Surgery". Moscow; 2004: 247–248 (in Russian).

19. Amagai M.. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48(2):244–252.

20. Baumann L., Weinkle S. Improving elasticity: the science of aging skin. *Cosmet. Dermatol.* 2007; 20:168–172.

21. Baumann L. Cosmetic dermatology: Principles and Practice. New York: McGraw-Hill Medical; 2002.

22. Doljanski F. The sculpturing role of fibroblast-like cells in morphogenesis. *Perspect. Biol. Med.* 2004; 47(3):339–356.

23. El-Domyati M., Attia S., Saleh F., Brown D., Birk D.E., Gasparro F., Ahmad H., Uitto J. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp. Dermatol.* 2002; 11(5):398–405.

24. Feingold K.R. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J. Lipid Res.* 2007; 48(12):2531–2546.

25. Jakob T., Ring J., Udey M.C. Multistep navigation of Langerhans/dendritic cells in and out of the skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(5):688–696.

26. Kalinin A., Marekov L.N., Steinert P.M. Assembly of the epidermal cornified cell envelope. *J. Cell Sci.* 2001; 114(Pt.17):3069–3070.

27. Lahmann C., Bergemann J., Harrison G., Young A.R. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet* 2001; 357(9260):935–936.

28. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J., Herrmann G., Ma W., Kuhr L., Meewes C., Wlaschek M. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp. Gerontol.* 2000; 35(3):307–316.

29. Yaar M., Gilchrist B.A. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin. Geriatr. Med.* 2001; 17(4):617–630.

30. Zhuang L., Wang B., Shinder G.A., Shivji G.M., Mak T.W., Sauder D.N. TNF receptor p55 plays a pivotal role in murine keratinocyte apoptosis induced by ultraviolet B irradiation. *J. Immunol.* 1999; 162(3):1440–1447.

31. Zouboulis C.C., Baron J.M., Böhm M., Kippenberger S., Kurzen H., Reichrath J., Thielitz A. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp. Dermatol.* 2008; 17(6):542–551.

Поступила 29.02.2016

Контактная информация

Сергей Семенович Целуйко,

доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе,  
заведующий кафедрой гистологии и биологии,

Амурская государственная медицинская академия,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: agma@nm.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey S. Tseluyko,

MD, PhD, DSc, Professor, Vice Rector for Scientific Work,  
Head of Department of Histology and Biology,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: agma@nm.ru