



УДК 616.5:611.018.23:575.113.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-217-226>

Синтез коллагена в коже: генетические и эпигенетические аспекты

Потекаев Н.Н.^{1,2}, Борзых О.Б.³, Шнайдер Н.А.^{3,4}, Петрова М.М.³, Карпова Е.И.¹,
Насырова Р.Ф.^{4,5}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента
здравоохранения города Москвы (МНПЦДК ДЗМ)
119071, г. Москва, Ленинский пр., 17

³ Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М. Бехтерева
Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

⁵ Казанский (Приволжский) федеральный университет (КФУ)
Россия, 420008, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

РЕЗЮМЕ

Одна из важных функций кожи, механическая, обеспечивается коллагеновыми волокнами и их взаимодействием с другими элементами внеклеточного матрикса. Синтез коллагеновых волокон – это сложный многоэтапный процесс. На каждом этапе может возникнуть нарушение, приводящее в итоге к снижению механических свойств соединительной ткани. Клинически нарушения коллагенообразования проявляются в виде повышенной дряблости, рыхлости кожи, раннего проявления признаков старения лица. Кроме клинической картины, врачу косметологу и дерматологу важно понимать этиологию и патогенез коллагенопатий. В нашем обзоре мы обобщили и систематизировали имеющуюся информацию о роли генетических и эпигенетических факторов в процессе синтеза коллагеновых волокон кожи. Понимание патогенеза нарушения коллагенообразования может позволить врачам назначать патогенетически обоснованное лечение с достижением наиболее эффективных результатов и минимизацией нежелательных реакций.

Ключевые слова: коллаген кожи, синтез коллагена, коллагенопатия, полиморфизм генов

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Потекаев Н.Н., Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Карпова Е.И., Насырова Р.Ф. Синтез коллагена в коже: генетические и эпигенетические аспекты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):217–226. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-217-226>.

✉ Борзых Ольга Борисовна, kurumchina@mail.ru

Collagen synthesis in the skin: genetic and epigenetic aspects

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

¹*Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation*

²*Moscow Research and Practical Center for Dermatology and Cosmetology, Department of Healthcare
17, Leninskiy Av., Moscow, 119071, Russian Federation*

³*V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

⁴*Bekhterev Psychoneurological Research Institute
3, Bekhtereva Str., St.-Petersburg, 192019, Russian Federation*

⁵*Kazan Federal University
18, Kremliovskaya Str., Kazan, 420008, Russian Federation*

ABSTRACT

One of the most important functions of the skin, mechanical, is provided by collagen fibers and their interaction with other elements of the extracellular matrix. Synthesis of collagen fibers is a complex multistep process. At each stage, disturbances may occur, leading, as a result, to a decrease in the mechanical properties of the connective tissue. In clinical practice, disorders of collagen synthesis are manifested through increased skin laxity and looseness and premature aging. In addition to the clinical presentation, it is important for the cosmetologist and dermatologist to understand the etiology and pathogenesis of collagenopathies. The present review summarizes and systematizes available information about the role of genetic and epigenetic factors in the synthesis of collagen fibers in the skin. Understanding the etiology of collagen synthesis disorders can allow doctors to prescribe pathogenetically grounded treatment with the most effective results and minimize adverse reactions.

Keywords: skin collagen, collagen synthesis, collagenopathy, gene polymorphism

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Potekaev N.N., Borzykh O.B., Shnyder N.A., Petrova M.M., Karpova E.I., Nasyrova R.F. Collagen synthesis in the skin: genetic and epigenetic aspects. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):217–226. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-217-226>.

ВВЕДЕНИЕ

Для назначения патогенетически обоснованной терапии эстетических недостатков кожи важно понимать физиологические и патологические процессы в коже, и, исходя из этого, рекомендовать комплекс мероприятий, направленных на восстановление физиологических свойств кожи [1]. Для этого необходимо углубиться в изучение синтеза коллагеновых волокон, включая генетические аспекты коллагенообразования. Объединение разрозненной информации о генах, кодирующих ключевые белки, в том числе и ферменты на всех звеньях процесса синтеза коллагеновых волокон кожи, может помочь разработке новых предиктивных стратегий во врачебной косметологии (эстетической медицине).

Коллаген составляет до 25% (по сухому весу) от всех белков в организме человека, что является основой соединительной ткани, в том числе и кожи [2]. Большое количество современных методик эстетической медицины направлено на улучшение, стимуляцию синтеза коллагеновых волокон в коже [3]. При этом часть компаний приводит результаты клинических испытаний, согласно которым применение той или иной методики приносит значимый результат по данным клинических и гистологических исследований. Но на практике далеко не всегда мы можем получить одинаковый значимый клинический эффект у всех пациентов. В случае получения отличающихся результатов у наших пациентов мы чаще всего говорим об «индивидуальных особенностях» конкретной персоны. Но что лежит в основе таких индивидуальных (персональных) особенностей?

Можно выделить две группы факторов, способных влиять на синтез коллагена в коже: внешние и внутренние [4]. К внешним факторам относятся: характер питания (полноценность поступления нутриентов, необходимых для синтеза коллагена); воздействие факторов окружающей среды. К внутренним факторам относятся: состояние гормонального фона; генетический код структурных элементов кожи, заложенный при рождении; эпигенетическая регуляция активности генов, кодирующих ключевые белки и ферменты коллагенообразования [5]. Генетические аспекты обмена (синтеза и деградации), а также функции волокон коллагена и их роль в норме и патологии находятся в стадии активного изучения. Наибольшее количество работ посвящено коллагену костной ткани и внутренних органов. Исследования генетических предикторов коллагенообразования в коже увеличиваются в последние годы и требуют систематизации, что послужило поводом для подготовки настоящего обзора.

СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ КОЛЛАГЕНА

Во внеклеточном матриксе выделяют два основных класса макромолекул: гликопротеины (фибронектин, протеогликаны, ламинин); волокнистые белки (коллаген, эластин). Белки, составляющие внеклеточный матрикс, называются «матрисомы» [6]. Молекула коллагена представляет собой фибриллярный гликопротеин, характеризующийся универсальностью в построении различных тканей. Природная форма коллагенового волокна обеспечивает необходимую подвижность при растяжении кожи, но в рубцовых тканях волокна более прямые и тонкие, в результате снижается прочность коллагенового волокна на растяжение [7]. В зависимости от типа коллагена надмолекулярная структура его может быть двух видов: фибриллярная и нефибриллярная. Среди 28 типов коллагена для кожи наибольшее значение имеют фибриллярные коллагены I, III и V типов, и меньшее – нефибриллярные коллагены (коллаген IV типа, расположенный в базальной мембране, и коллагены VI, VII, XIV и XVII типов).

Все коллагены, хотя бы частично, представляют собой левозакрученную суперспираль, состоящую из трех полипептидных спиралей-цепочек [8]. Эти полипептидные цепи могут иметь одинаковую последовательность аминокислотных остатков, и тогда молекула коллагена называется гомомерной, или разную последовательность – гетеромерная молекула коллагена [9]. Так, доминирующей формой коллагена I типа является гетеротример. Гомотримерная форма встречается в тканях плода, опухолях и при некоторых фиброзных поражениях различных тканей, такая форма более устойчива к действию коллагеназ [10].

Коллаген III типа чаще всего встречается в виде гомотримера, он имеет диаметр волокон меньше, чем коллаген I типа, но при появлении коллагена I и III типов последние регулируют диаметр коллагенового волокна [11]. Молекула коллагена состоит из повторяющихся триад (X-Y-Gly)_n, где Gly – аминокислота глицин, а в положении X и Y – любые другие аминокислоты, но достаточно часто эти положения занимают пролин или гидроксипролин [12]. Глицин является самой маленькой из аминокислот, и его боковой водород всегда находится в центре спирали, данная аминокислота способствует завитку спирали молекулы коллагена и обеспечивает плотную упаковку коллагена в спираль [13, 14]. Соответственно, при мутациях генов, приводящих в замене аминокислоты глицин на другую, происходит изменение строения спирали с нарушением функции такого белка. Например, в настоящее время выявлено более 650 мутаций гена *COL3A1*, кодирующего альфа-1 спираль проколлагена III типа, среди которых наиболее распространены миссенс-мутации, заменяющие глицин на более объемную аминокислоту. Большинство замен глицина приводят к образованию более термолабильного белка, с большей восприимчивостью к протеиназам [15]. Большинство пациентов с такими мутациями гетерозиготны и могут продуцировать как нормальные, так и аномальные α-цепи проколлагена III типа, поэтому у них могут быть как нормальные и мутантные гомотримеры, так и тройные цепи, содержащие одну или две аномальные цепи [16].

СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА

Основными продуцентами компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген, являются фибробласты. Синтез коллагенового волокна – сложный многоступенчатый процесс, который начинается с транскрипции гена, кодирующего коллаген, в ядре клетки и заканчивается сборкой коллагенового волокна во внеклеточном пространстве [17]. На каждом этапе можно отметить гены, вносящие свой вклад в формирование полноценного волокна. На первичном этапе – это гены, хранящие код строения полипептидной цепи. Также на этом этапе можно отметить роль эпигенетической регуляции. На следующих этапах сборки (посттрансляционные изменения) важна роль генов, ответственных за пространственную организацию волокон коллагена, влияющую на функциональность такого волокна [18].

Сборка полипептидной цепи коллагена осуществляется на рибосомах, где происходит считывание информации с матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и сборка полипептидной цепи (трансляция) из аминокислот с участием транспортной РНК (тРНК).

Первичная полипептидная цепь коллагена состоит из трех доменов: N-пропептидный, тройной спиральный (составляет 95% молекулы), С-пропептидный. Эти домены транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где подвергаются последующей посттрансляционной модификации [19]. Ключевым этапом образования коллагена является синтез тройной суперспирали – тримеризация, которая начинается на С-концевом конце в месте S-двойных связей и протекает молниеносно к N-концу молекулы. Каждая отдельная полипептидная цепочка сворачивается в левозакрученную спираль. Затем все три цепочки сворачиваются вместе в правозакрученную спираль. Перед сборкой суперспирали с каждой из цепочек происходят посттрансляционные изменения: гидроксирование, гликолизирование, окислительное дезаминирование. Все эти изменения происходят внутри

клетки [20]. Пропильные остатки в тройном спиральном домене гидроксированы до 4-гидроксипролина пролил-4-гидроксилазой, кодируемой генами *P4HA1*, *P4HA2*, *P4HB*, *P4HA3* (для последующей термостабильности коллагена) (таблица) [21]. Часть остатков лизина гидроксирована проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат-5-диоксигеназой, кодируемой геном *PLOD* (для последующей ретикуляции коллагена), затем гликозилируется [22, 23]. Из данных, представленных в таблице, видно, что большая активность экспрессии генов при физиологических состояниях в коже у *PLOD1* и *PLOD3*. При гидроксировании необходимо присутствие кислорода и витамина С (для восстановления ионов железа в составе ферментов) и α -кетоглутарата [24]. Аскорбиновая кислота (витамин С) является кофактором пролилгидроксилаз и лизилгидроксилаз, участвующим в биосинтезе коллагена [25].

Таблица

Гены, кодирующие ферменты, участвующие в посттрансляционных изменениях коллагенового волокна [26]			
Ген, кодируемый им белок/фермент	Локализация в хромосоме	Клинические проявления мутации/полиморфизма	Экспрессия в коже (РПКМ)
Фибриллярные коллагены			
<i>P4HA1</i> , кодирующий α -субъединицу пролил 4-гидроксилазы	10q22.1, включает 17 экзонов	Ухудшение прогноза при злокачественных новообразованиях	$7,129 \pm 2,121$
<i>P4HA2</i> , кодирующий α -субъединицу пролил 4-гидроксилазы	5q31.1, включает 17 экзонов	Ухудшение прогноза при злокачественных новообразованиях, риск миопии	$4,6 \pm 0,816$
<i>P4HB</i> , кодирующий β -субъединицу пролил 4-гидроксилазы	17q25.3, включает 10 экзонов	Ухудшение прогноза при злокачественных новообразованиях	$89,377 \pm 8,824$
<i>PLOD1</i> (<i>LH1</i>), кодирующий лизилгидроксилазу (проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5-диоксигеназу 1)	1p36.22, включает 20 экзонов	Синдром Элерса – Данлоса VI типа	$11,061 \pm 2,249$
<i>PLOD2</i> (<i>LH2</i>), кодирующий лизилгидроксилазу (проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5-диоксигеназу 2)	3q24, включает 23 экзона	Синдром Элерса – Данлоса VIB типа, синдром Брука	$0,988 \pm 0,202$
<i>PLOD3</i> (<i>LH3</i>), кодирующий лизилгидроксилазу (проколлаген-лизин, 2-оксоглутарат 5-диоксигеназу 3)	7q22.1, включает 19 экзонов	Синдром Элерса – Данлоса VIB типа, Стиклера-подобный синдром	$7,062 \pm 2,361$
<i>LOX</i> , кодирующий лизилоксидазу	5q23.1, включает 8 экзонов	Аневризмы аорты, сосудистые нарушения	$4,234 \pm 1,207$
<i>ADAMTS1</i> , кодирующий фермент дезинтегрин и металлопротеаза с тромбоспондиновым мотивом 1	21q21.3, включает 9 экзонов	Нарушение роста, фертильности и морфологии органов	$2,796 \pm 0,682$
<i>ADAMTS2</i> , кодирующий фермент дезинтегрин и металлопротеаза с тромбоспондиновым мотивом 2	5q35.3, включает 23 экзона	Синдром Элерса – Данлоса VIIC типа	$1,395 \pm 0,248$
<i>ADAMTS10</i> , кодирующий фермент дезинтегрин и металлопротеаза с тромбоспондиновым мотивом 10	5q35.3, включает 23 экзона	Нарушение роста и развития кожи, хрусталика и сердца, синдром Вейля – Маршесани	$1,485 \pm 0,952$
<i>BMP1</i> , кодирующий костный морфогенетический белок 1	8p21.3, включает 21 экзон	Несовершенный остеогенез, нарушение морфогенеза, регенерации разных тканей	$5,382 \pm 1,39$
<i>BMP2</i> , кодирующий костный морфогенетический белок 2	20p12.3, включает 3 экзона	Нарушение развития костной и хрящевой ткани	$2,551 \pm 0,444$
<i>BMP4</i> , кодирующий костный морфогенетический белок 4	14q22.2, включает 6 экзонов	Патология зубочелюстной системы, орофасциальная расщелина, микрофтальмия, сердечно-сосудистая патология	$2,207 \pm 0,446$
<i>BMP7</i> , кодирующий костный морфогенетический белок 7	20q13.31, включает 7 экзонов	Патология костной системы, почек и бурого жира	$7,722 \pm 0,536$

Другие остатки лизина и гидроксизина в N- и C-телопептидах проходят окислительное дезаминирование при помощи лизилоксидазы (LOX), при этом образуются реактивные альдегиды, способные формировать ковалентные внутримолекулярные и межмолекулярные поперечные связи [27]. Тримеризация происходит в эндоплазматическом ретикулуме, этому процессу содействуют белки шапероны. Сворачивание молекулы проколлагена начинается только после завершения трансляции всей белковой молекулы с автономного сворачивания C-пропептидного домена на каждой мономерной нити. После сворачивания C-пропептид, богатый цистеином, стабилизируется дисульфидными связями. После образования складок отдельные C-пропептидные домены «узнают» друг друга и собираются вместе, в фибриллярных белках этот процесс опосредуется Ca^{2+} и межмолекулярными дисульфидными связями [28]. После чего собранный C-пропептидный тример инициирует молниеподобное сворачивание тройного спирального домена, богатого пролином и глицином, с предварительной изомеризацией пролиновых пептидных связей в трансконфигурацию [10]. В образовавшейся тройной спирали ослабляется дальнейшее гидрокселирование проколлагена и начинается подготовка к секреции белка (неканоническим путем). После образования суперспирали происходит удаление больших глобулярных доменов с двух сторон молекулы C-амино(N)-концевыми протеиназами с получением тропоколлагена. В дальнейшем происходит ретикуляция коллагена – между некоторыми остатками лизина и гидроксизина образуются перекрестные связи [29].

Регуляция смещения и ориентации различных коллагеновых цепей происходит дополнительными глобулярными неколлагенными доменами. После образования тройной спирали происходит отщепление концевых пропептидов. N-концевые пропептиды отщепляются цинк-зависимыми протеазами, принадлежащими к группе ADAMTS (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs – дезинтегрин и металлопротеаза с тромбоспондиновым мотивом). C-концевые пропептиды коллагена отщепляются группой металлопротеаз, принадлежащих к BMP1 (Bone morphogenetic protein 1 – костный морфогенетический белок 1) (см. таблицу) [30]. Как видно из таблицы, экспрессия генов *ADAMTS1*, *ADAMTS2*, *ADAMTS10* в коже в физиологических условиях примерно одинаковая, тогда как у остальных ферментов группы ADAMTS в коже наблюдается лишь следовая экспрессия генов. Однако ключевым ферментом, участвующим в отщеплении N-концевого пропептида, является

N-протеаза, кодируемая геном *ADAMTS2*. В группе генов *BMP* наибольшая экспрессия в коже при физиологических условиях наблюдается у *BMP7* и *BMP1*, но ключевая роль в отщеплении C-концевого пропептида проколлагена в коже принадлежит BMP-1 [31].

Сборка молекулы коллагена пространственно организована в зависимости от типа коллагена и ферментативно поддерживается дополнительными молекулярными организаторами, такими как фибронектин, интегрины и минорные коллагены [32]. Вначале из молекулы тропоколлагена формируются надмолекулярные структуры из 4-5 молекул – протофибриллы, затем образуются микрофибриллы, из которых с участием протеогликанов формируется фибрилла (диаметром от 10 до 300 нм) [33]. Протеогликаны на поверхности фибрилл создают своеобразную оболочку, затем при аутогезии фибриллы формируют коллагеновое волокно, в состав которых также входят гликозаминогликаны, гликопротеины и неколлагеновые белки. Фибрилогенез является спонтанным процессом (самосборка) – доказательством служит внезапное образование фибрилл коллагеновыми волокнами *in vitro*. Но *in vivo* фибриллогенез коллагена I типа контролируют клеточные механизмы: он осуществляется только в присутствии коллагена V типа, фибронектина и интегринов (фибронектинсвязывающих и коллагенсвязывающих) [34]. При этом считается, что коллаген V типа важен для зарождения фибриллы коллагена I типа, а фибронектин и интегрины – при сборке.

Тканеспецифичность коллагенового волокна определяется конечными составом различных коллагенов в гетеротипических фибриллах, на который влияют различные сигнальные молекулы, участвующие в фибриллогенезе [35]. В молекуле коллагена существуют связи внутриспиральные и межспиральные. Ретикуляция осуществляется двумя механизмами: специфическим (ферментативно контролируемым) и неспецифическим (спонтанным). По первому механизму происходит окисление лизина лизилоксидазой, в дальнейшем с образованием альдиминов. Затем происходит реакция с гистидином до образования химически устойчивого гистидино-гидроксизинонорлейцина [36]. Лизилоксидаза, осуществляющая гидрокселирование лизильных остатков коллагенов I и II типов, кодируется геном *LOX* [37]. При втором механизме может быть множество неспецифических реакций с глюкозой и продуктами ее окисления, в результате чего образуются конечные продукты гликации. Этот механизм особо важен при старении и при таких заболеваниях, как сахарный диабет. Углеводы и окисленные углеводы вступают

в реакцию с аргинином, лизином и гидроксизином с образованием гликированного белка. Ретикулированный коллаген устойчив к ферментативному и химическому расщеплению.

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА КОЛЛАГЕНА

На синтез и сборку коллагенового волокна влияет множество сигнальных молекул и белков, среди которых можно выделить несколько наиболее важных: N-пропептиды коллагена I типа; фибронектин; лизилоксидаза; тенасцин-X; тромбоспондин; матрилины; перлекан; декорин; бигликан; фибромодулин; люмикан. Так мутация гена, кодирующего тенасцин-X, приводит к развитию синдрома Элерса – Данлоса. При этом синдроме обнаруживаются коллагеновые фибриллы обычного размера и формы, но с меньшей плотностью упаковки. В результате чего снижается общее содержание коллагена в коже на 30% [38]. Кроме того, существует регуляция по принципу отрицательной обратной связи: коллаген и N-пропептиды тормозят дальнейший синтез проколлагена. Одним из наиболее распространенных гликопротеинов межклеточного матрикса является фибронектин, который через интегрин-опосредованную сигнализацию играет важную роль в развитии, клеточном росте, дифференцировке, адгезии, миграции клеток [39].

Для образования фибрилл коллагена I требуется присутствие коллагена V типа. Таким образом, коллаген V типа выступает в роли центрального ядра при формировании коллагенового волокна I типа. В регуляции экспрессии генов коллагена также играют роль трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (Transforming growth factor (TGF $\beta 1$)), Wnt/ β -катенин и p38-митоген-активированная протеинкиназа (p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)) [40]. TGF β также связывается с внеклеточным матриксом через соединение с латентным TGF β связывающим белком 1, который ассоциируется с микрофибриллами фибронектина 1 и фибриллина [41]. Однако стоит отметить, что TGF- $\beta 1$ стимулирует дифференцировку миофибробластов, в результате чего при регенерации ткани развивается патологический фиброз (рубцевание). Дополнительным фактором дифференцировки миофибробластов является механическое напряжение (жесткость) тканей, которая поддерживает профибротическую активацию [42]. В подавлении активности TGF- $\beta 1$ могут участвовать различные цитокины, включая интерферон гамма (IFN γ), интерлейкин-1 (IL-1) и основные факторы роста фибробластов (bFGF, FGF-2). В результате их действия уменьшается отложение коллагена и индуцируется апоптоз [43]. Гипоксия может влиять на

снижение уровня мРНК и белка коллагена III типа в хондроцитах и активизацию в легких, приводя к фиброзу альвеол. В коже в ответ на гипоксию, травму или метаболический стресс выделяется аденозин, пурин, образующийся из АТФ и АДФ. В фибробластах аденозин, действуя через свои рецепторы, активирует экспрессию гена *COL3A1* [44]. Эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor (EGF)) и основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor (bFGF)) также усиливают экспрессию мРНК *COL3A1* и белка в фибробластах кожи человека через сигнализацию MAPK [45].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Эпигенетика изучает наследуемое изменение синтеза белков без изменений последовательности нуклеотидов. Классически такие изменения вызваны действием регуляторов синтеза белка (де-/метилирование ДНК, де-/ацетилирование гистонов, де-/фосфорилирование транскрипционных факторов, действие регуляторной микроРНК (miRNA) и другие внутриклеточные механизмы. Модификация ДНК и гистонов (участвуют в упаковке ДНК в ядре клетки) изменяет взаимодействие «гистон–гистон» и «гистон–ДНК», в результате регулируя доступность факторов транскрипции и влияя на транскрипцию генов [46]. Эпигенетические механизмы лежат среди прочих в основе механизмов старения кожи и коллагеновых волокон. Наиболее часто изучается роль метилирования ДНК и гистонов, а также ацетилирования гистонов [47]. В частности, при метилировании ДНК происходит репрессия транскрипции и долгосрочное поддержание стабильности генома, но в некоторых спорадических случаях метилирование ДНК приводит к активации генов в нескольких видах клеток [48]. Деметилированию ДНК способствует воздействие некоторых внешних и внутренних факторов. Поддержание метилированной ДНК важно для сохранения клеток-предшественников и самообновления кожи [49].

При старении кожи накапливается так называемый эпигенетический дрейф, в результате чего накапливаются как гипометилированные, так и гиперметилированные участки ДНК. При этом в гипометилирование ДНК большой вклад вносит ультрафиолетовое (УФ) излучение, а степень гипометилирования коррелирует с клиническими показателями фотостарения кожи [50]. Примером эпигенетических изменений является снижение регуляции гена, кодирующего *LOX*, в старых фибробластах, в результате чего снижаются механические свойства кожи [51]. Метилирование гистонов, в зависимости от того, какой участок модифицирован, может приводить к активации или

подавлению транскрипции. Ацетилирование (деацетилирование) хвостов гистонов вызывает противоположные метилированию (деметилюрованию) эффекты: ацетилирование приводит к релаксации хроматина и активации транскрипции; деацетилирование, наоборот, – к более плотному скручиванию хроматина и торможению транскрипции.

Специфические НАД⁺-зависимые ферменты сиртуины (SIRT) за счет участия в ацетилировании гистонов играют ключевую роль в эпигенетической регуляции и облегчении транскрипции, участвуют в контроле энергетического метаболизма и окислительного стресса, выживания клеток, реакции на УФ-повреждение, репарации ДНК, регенерации тканей и воспалении [52]. В дерме сиртуины могут ингибировать деградацию коллагена, регулировать репарацию ДНК, повышать активность синтеза коллагена I типа фибробластами. Активность сиртуинов снижается с возрастом и в условиях окислительного стресса [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое количество генетических и эпигенетических факторов влияют на полноценность функционирования коллагеновых волокон и, соответственно, механических свойств кожи. Мутации, приводящие к различным коллагенопатиям, могут быть связаны с одним из генов, кодирующих коллагеновые белки, ферменты, участвующие в посттрансляционных модификациях коллагена, белки миоматрицы или гликозаминогликаны [10]. В российской медицине ранее предложены термины дифференцированных и недифференцированных наследственных дисплазий соединительной ткани. Внедрение современных методов молекулярно-генетической диагностики свидетельствует о том, что к наиболее распространенным наследственным («дифференцированным») коллагенопатиям относятся несовершенный остеогенез, синдром Элерса – Данлоса, болезнь Каффи, синдром Марфана [25], которые следует учитывать врачам эстетической медицины. Это моногенные синдромы с менделевским типом наследования, обусловленные причинными (патогенными) генными мутациями, при которых вклад окружающей среды минимален или отсутствует. Например, к генам, участвующим в развитии синдрома Элерса – Данлоса, относятся: *COL5A1*, *COL5A2*, *COL3A1*, *PLOD1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ADAMTS2*, *TNXB*, *FMNA*, *CHST14*, *SLC39A13*, *B4GALT7*, *FKBP14* [54].

Однако увеличивается число ассоциативных генетических исследований мультифакторных («недифференцированных») коллагенопатий, при которых важным является как носительство полимор-

физмов кандидатных генов коллагенообразования, так и влияние внешнесредовых факторов. Это обусловлено более высокой частотой встречаемости в популяции мультифакторных коллагенопатий по сравнению с моногенными коллагенопатиями, многие из которых являются редкими (орфанными). Исследование вклада однонуклеотидных вариантов/ полиморфизмов в развитие мультифакторных заболеваний соединительной ткани в целом и в развитие патологии коллагена кожи человека, в частности [55] является актуальным. Однако ассоциативных генетических исследований генов, ответственных за полноценность коллагеновых волокон, в настоящее время недостаточно для составления полного и четкого персонализированного алгоритма ведения таких пациентов врачами косметологами и дерматологами. Поэтому врачи в большей степени ориентируются на клиническую картину: повышенную дряблость; гиперэластичность; раннее проявление старения; другие признаки, косвенно указывающие на патологию в звене коллагена. И только на основе клинической картины составляют план лечения, направленного на протекцию и улучшение синтеза коллагеновых волокон. Например, к таким рекомендациям, исходя из внешних и внутренних факторов, можно отнести изменение образа жизни, дополнительный прием витаминов, минералов, мезотерапию (биоревитализацию) с необходимыми для синтеза коллагена аминокислотами и кофакторами. Учет результатов молекулярно-генетической диагностики моногенных и мультифакторных коллагенопатий и их трансляция в реальную практику врача косметолога и дерматолога позволят повысить эффективность и безопасность местной и общей терапии процессов нормального и патологического старения кожи.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Капулер О., Сельская Б., Галеева А., Камилев Ф. Метаболизм коллагеновых волокон на фоне возрастных изменений. *Врач*. 2015;8:64–69.
2. Antoine E.E., Vlachos P.P., Rylander M.N. Review of collagen I hydrogels for bioengineered tissue microenvironments: characterization of mechanics, structure, and transport. *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2014;20(6):683–696. DOI: 10.1089/ten.TEB.2014.0086.
3. Мантурова Н.Е., Стенько А.Г., Петинати Я.А., Чайковская Е.А., Болгарина А.А. Инъекционный коллаген в коррекции возрастных изменений кожи: экспериментально-клинические параллели. *Вестник РГМУ*. 2019;1:79–85. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.010.
4. Blair M.J., Jones J.D., Woessner A.E., Quinn K.P. Skin structure-function relationships and the wound healing response to intrinsic aging. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(3):127–143. DOI: 10.1089/wound.2019.1021.

5. Zhang S., Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell Transplant.* 2018;27(5):729–738. DOI: 10.1177/0963689717725755.
6. Arseni L., Lombardi A., Orioli D. From structure to phenotype: impact of collagen alterations on human health. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1407. DOI: 10.3390/ijms19051407.
7. Limandjaja G.C., Niessen F.B., Scheper R.J., Gibbs S. Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars. *Exp. Dermatol.* 2021;30(1):146–161. DOI: 10.1111/exd.14121.
8. Fertala A. Three Decades of research on recombinant collagens: reinventing the wheel or developing new biomedical products? *Bioengineering (Basel).* 2020;7(4):155. DOI: 10.3390/bioengineering7040155.
9. Sharma U., Carrique L., Vadon-Le Goff S., Mariano N., Georges R.N., Delolme F. et al. Structural basis of homo- and heterotrimerization of collagen I. *Nat. Commun.* 2017;8:14671. DOI: 10.1038/ncomms14671.
10. Lu Y., Zhang S., Wang Y., Ren X., Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable Rare Dis. Res.* 2019;8(2):98–107. DOI: 10.5582/irdr.2019.01064.
11. Asgari M., Latifi N., Heris H.K., Vali H., Mongeau L. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1392. DOI: 10.1038/s41598-017-01476-y.
12. Rowley A.T., Nagalla R.R., Wang S.W., Liu W.F. Extracellular matrix-based strategies for immunomodulatory biomaterials engineering. *Adv. Healthc. Mater.* 2019;8(8):e1801578. DOI: 10.1002/adhm.201801578.
13. San Antonio J.D., Jacenko O., Fertala A., Orgel J.P.R.O. Collagen Structure-Function Mapping Informs Applications for Regenerative Medicine. *Bioengineering (Basel).* 2020;8(1):3. DOI: 10.3390/bioengineering8010003.
14. Jafari H., Lista A., Siekapen M.M., Ghaffari-Bohlouli P., Nie L., Alimoradi H. et al. Fish collagen: extraction, characterization, and applications for biomaterials engineering. *Polymers. (Basel).* 2020;12(10):2230. DOI: 10.3390/polym12102230.
15. Wan T., Ye J., Wu P., Cheng M., Jiang B., Wang H. et al. Recurrent pneumothorax and intrapulmonary cavitory lesions in a male patient with vascular Ehlers-Danlos syndrome and a novel missense mutation in the COL3A1 gene: a case report. *BMC Pulm. Med.* 2020;20(1):149. DOI: 10.1186/s12890-020-1164-4.
16. Sakai K., Toda M., Kyoyama H., Nishimura H., Kojima A., Kuwabara Y. et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome with a novel missense mutation in COL3A1: a man in His 50s with aortic dissection after interventional treatment for hemothorax as the first manifestation. *Intern. Med.* 2019;58(23):3441–3447. DOI: 10.2169/internalmedicine.2983-19.
17. Rajan A.M., Ma R.C., Kocha K.M., Zhang D.J., Huang P. Dual function of perivascular fibroblasts in vascular stabilization in zebrafish. *PLoS Genet.* 2020;16(10):e1008800. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008800.
18. Merl-Pham J., Basak T., Knüppel L., Ramanujam D., Athanason M., Behr J. et al. Quantitative proteomic profiling of extracellular matrix and site-specific collagen post-translational modifications in an *in vitro* model of lung fibrosis. *Matrix Biol. Plus.* 2019;1:100005. DOI: 10.1016/j.mbplus.2019.04.002.
19. Wong M.Y., Shoulders M.D. Targeting defective proteostasis in the collagenopathies. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019;50:80–88. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.02.021.
20. Sipilä K.H., Drushinin K., Rappu P., Jokinen J., Salminen T.A., Salo A.M. et al. Proline hydroxylation in collagen supports integrin binding by two distinct mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2018;293(20):7645–7658. DOI: 10.1074/jbc.RA118.002200.
21. Qi Y., Xu R. Roles of PLODs in Collagen Synthesis and Cancer Progression. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018;6:66. DOI: 10.3389/fcell.2018.00066.
22. Karna E., Szoka L., Huynh T.Y.L., Palka J.A. Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cell Mol. Life Sci.* 2020;77(10):1911–1918. DOI: 10.1007/s00018-019-03363-3.
23. Lim P.J., Lindert U., Opitz L., Hausser I., Rohrbach M., Giunta C. Transcriptome profiling of primary skin fibroblasts reveal distinct molecular features between PLOD1- and FKBP14-kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome. *Genes (Basel).* 2019;10(7):517. DOI: 10.3390/genes10070517.
24. Pullar J.M., Carr A.C., Vissers M.C.M. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients.* 2017;9(8):866. DOI: 10.3390/nu9080866.
25. Castori M. Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:751768. DOI: 10.5402/2012/751768.
26. NCBI. Genes & Expression. Gene. Accessed 23 April 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
27. DiChiara A.S., Li R.C., Suen P.H., Hosseini A.S., Taylor R.J., Weickhardt A.F. et al. A cysteine-based molecular code informs collagen C-propeptide assembly. *Nat. Commun.* 2018;9(1):4206. DOI: 10.1038/s41467-018-06185-2.
28. Caviness P., Bauer R., Tanaka K., Janowska K., Roeser J.R., Harter D. et al. Ca²⁺-induced orientation of tandem collagen binding domains from clostridial collagenase ColG permits two opposing functions of collagen fibril formation and retardation. *FEBS J.* 2018;285(17):3254–3269. DOI: 10.1111/febs.14611.
29. Rosell-García T., Parabela A., Bravo G., Dupont L., Bekhouche M., Colige A. et al. Differential cleavage of lysyl oxidase by the metalloproteinases BMP1 and ADAMTS2/14 regulates collagen binding through a tyrosine sulfate domain. *J. Biol. Chem.* 2019;294(29):11087–11100. DOI: 10.1074/jbc.RA119.007806.
30. Heumüller S.E., Talantikite M., Napoli M., Armengaud J., Mörgelin M., Hartmann U. et al. C-terminal proteolysis of the collagen VI $\alpha 3$ chain by BMP-1 and proprotein convertase(s) releases endotrophin in fragments of different sizes. *J. Biol. Chem.* 2019;294(37):13769–13780. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008641.
31. Graham J., Raghunath M., Vogel V. Fibrillar fibronectin plays a key role as nucleator of collagen I polymerization during macromolecular crowding-enhanced matrix assembly. *Biomater. Sci.* 2019;7(11):4519–4535. DOI: 10.1039/c9bm00868c.
32. Goldbloom-Helzner L., Hao D., Wang A. Developing regenerative treatments for developmental defects, injuries, and diseases using extracellular matrix collagen-targeting

- peptides. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(17):4072. DOI: 10.3390/ijms20174072.
33. Hoop C.L., Zhu J., Nunes A.M., Case D.A., Baum J. Revealing accessibility of cryptic protein binding sites within the functional collagen fibril. *Biomolecules*. 2017;7(4):76. DOI: 10.3390/biom7040076.
 34. McKay T.B., Priyadarsini S., Karamichos D. Mechanisms of collagen crosslinking in diabetes and keratoconus. *Cells*. 2019;8(10):1239. DOI: 10.3390/cells8101239.
 35. Rosell-Garcia T., Rodriguez-Pascual F. Enhancement of collagen deposition and cross-linking by coupling lysyl oxidase with bone morphogenetic protein-1 and its application in tissue engineering. *Sci. Rep.* 2018;8(1):10780. DOI: 10.1038/s41598-018-29236-6.
 36. Harlow C.R., Wu X., van Deemter M., Gardiner F., Poland C., Green R. et al. Targeting lysyl oxidase reduces peritoneal fibrosis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183013. DOI: 10.1371/journal.pone.0183013.
 37. Cai L., Xiong X., Kong X., Xie J. The role of the lysyl oxidases in tissue repair and remodeling: a concise review. *Tissue Eng. Regen. Med.* 2017;14(1):15–30. DOI: 10.1007/s13770-016-0007-0.
 38. Petersen J.W., Douglas J.Y. Tenascin-X, collagen, and Ehlers-Danlos syndrome: tenascin-X gene defects can protect against adverse cardiovascular events. *Med. Hypotheses*. 2013;81(3):443–447. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.06.005.
 39. Hielscher A., Ellis K., Qiu C., Porterfield J., Gerecht S. Fibronectin deposition participates in extracellular matrix assembly and vascular morphogenesis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147600. DOI: 10.1371/journal.pone.0147600.
 40. Song Y., Kim J.S., Choi E.K., Kim J., Kim K.M., Seo H.R. TGF- β -independent CTGF induction regulates cell adhesion mediated drug resistance by increasing collagen I in HCC. *Oncotarget*. 2017;8(13):21650–21662. DOI: 10.18632/oncotarget.15521.
 41. Spada S., Tocci A., Di Modugno F., Nisticò P. Fibronectin as a multiregulatory molecule crucial in tumor matrisome: from structural and functional features to clinical practice in oncology. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2021;40(1):102. DOI: 10.1186/s13046-021-01908-8.
 42. Duong T.E., Hagood J.S. Epigenetic regulation of myofibroblast phenotypes in fibrosis. *Curr. Pathobiol. Rep.* 2018;6(1):79–96. DOI: 10.1007/s40139-018-0155-0.
 43. Wang P., Shu B., Xu Y., Zhu J., Liu J., Zhou Z. et al. Basic fibroblast growth factor reduces scar by inhibiting the differentiation of epidermal stem cells to myofibroblasts via the Notch1/Jagged1 pathway. *Stem. Cell Res Ther.* 2017;8(1):114. DOI: 10.1186/s13287-017-0549-7.
 44. Gómez-Leduc T., Desancé M., Hervieu M., Legendre F., Ollivault D., de Vienne C. et al. Hypoxia is a critical parameter for chondrogenic differentiation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in type I/III collagen sponges. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(9):1933. DOI: 10.3390/ijms18091933.
 45. Zeng F., Harris R.C. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014;28:2–11. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.01.011.
 46. Yang I.V. Epigenomics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Epigenomics*. 2012;4(2):195–203. DOI: 10.2217/epi.12.10.
 47. Perdigoto C.N., Valdes V.J., Bardot E.S., Ezhkova E. Epigenetic regulation of epidermal differentiation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014;4(2):a015263. DOI: 10.1101/cshperspect.a015263.
 48. Stoll S., Wang C., Qiu H. DNA methylation and histone modification in hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(4):1174. DOI: 10.3390/ijms19041174.
 49. Vandiver A.R., Irizarry R.A., Hansen K.D., Garza L.A., Runarsson A., Li X. et al. Age and sun exposure-related widespread genomic blocks of hypomethylation in nonmalignant skin. *Genome Biol.* 2015;16(1):80. DOI: 10.1186/s13059-015-0644-y.
 50. Moulin L., Cenizo V., Antu A.N., André V., Pain S., Sommer P. et al. Methylation of LOXL1 promoter by DNMT3A in aged human skin fibroblasts. *Rejuvenation Res.* 2017;20(2):103–110. DOI: 10.1089/rej.2016.1832.
 51. Ghosh K., O'Neil K., Capell B.C. Histone modifiers: Dynamic regulators of the cutaneous transcriptome. *J. Dermatol. Sci.* 2018;89(3):226–232. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.006.
 52. Garcia-Peterson L.M., Wilking-Busch M.J., Ndiaye M.A., Philippe C.G.A., Setaluri V., Ahmad N. Sirtuins in skin and skin cancers. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2017;30(4):216–224. DOI: 10.1159/000477417.
 53. Carlomosti F., D'Agostino M., Beji S., Torcinaro A., Rizzi R., Zaccagnini G. et al. Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS. *Antioxid. Redox Signal.* 2017;27(6):328–344. DOI: 10.1089/ars.2016.6643.
 54. Kuivaniemi H., Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*. 2019;707:151–171. DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.003.
 55. Борзых О.Б., Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Проблемы внедрения персонализированной медицины во врачебной косметологии в России. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;128(2):12–22.

Вклад авторов

Потекаев Н.Н. – разработка концепции и дизайна работы. Борзых О.Б. – анализ публикаций обсуждаемой темы, обсуждение дизайна и написание статьи. Шнайдер Н.А. – окончательное утверждение на представление рукописи. Петрова М.М. – обоснование рукописи. Карпова Е.И. – анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи. Насырова Р.Ф. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Потекаев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой кожных болезней и косметологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор МНПЦДК ДЗМ, г. Москва, klinderma@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9578-5490>

Борзых Ольга Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, kurumchina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>

Шнайдер Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург; вед. науч. сотрудник, центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, naschnaider@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, stk99@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Карпова Елена Ивановна д-р мед. наук, профессор, кафедра кожных болезней и косметологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, elena-karпова@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>

Насырова Регина Фаритовна – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург, Россия; гл. науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория OpenLab «Генные и клеточные технологии», Институт фундаментальной медицины и биологии, КФУ, Казань, preginaf77@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

(✉) **Борзых Ольга Борисовна, kurumchina@mail.ru**

Поступила в редакцию 10.09.2021;
одобрена после рецензирования 30.09.2021;
принята к публикации 05.10.2021