

УДК 615.262:612.79

*Ф.Х. Камилев, Б.Н. Сельская, О.В. Данилова, О.М. Капулер***МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА В КОЖЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ИНТЕРДЕРМАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИИ НЕМОДИФИЦИРОВАННОГО БЫЧЬЕГО КОЛЛАГЕНА ТИПА I**

Целью проведенных экспериментов явилась характеристика метаболизма основного фибриллярного белка в неклоточного матрикса кожи – коллагена при интердермальном введении препарата, содержащего немодифицированный бычий коллаген типа I. Для проведения экспериментов использованы 128 самок крыс зрелого возраста (12, 13 мес), которым интердермально техникой мезотерапии вводили препарат, содержащий 7 % бычий немодифицированный коллаген типа I (опытная группа) и стерильный изотонический раствор глюкозы (контрольная группа), на 1-е и 6-е сутки опыта. Растворы вводили на боковые поверхности туловища после удаления шерсти на площади 3×3 см из расчета 0,06 мл/100 г массы тела. В коже в области введения изучали содержание общего и нейтральносолеорастворимого коллагена, свободного гидроксипролина, коллагенолитическую активность, интенсивность включения ¹⁴C-аминокислот гидролизата хлореллы в коллагеновую фракцию на 2-е, 4-е, 7-е, 21-е и 37-е сутки эксперимента. Результаты исследования показывают, что через 3-5 недель после начала инъекций коллагенсодержащего препарата в коже увеличивается содержание нейтральносолеорастворимой и суммарной фракций коллагена, повышается коллагенолитическая активность и удельная радиоактивность коллагеновых белков, характеризуя активацию обмена коллагена с превалированием его биосинтеза.

Ключевые слова: кожа, обмен коллагена, влияние коллагенсодержащего препарата.

Старение кожи происходит по общим закономерностям возрастной инволюции и под воздействием факторов внешней среды. Возрастные изменения кожи у человека проявляются достаточно рано и наблюдаемые клинические сдвиги связаны со снижением количества и функциональных возможностей клеток соединительной ткани, дезорганизацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, нарушением структуры, количества и свойств основного белка – коллагена [1-5].

Количественные изменения содержания коллагена, которые вызываются недостаточной экспрессией и избыточным протеолитическим катаболизмом по мере старения, обусловлены генетически, а наблюдаемые качественные изменения, которые развиваются преимущественно на уровне посттрансляционных модификаций коллагена и проявляются в системе внутримолекулярных поперечных связей, возникают под действием негенетических факторов [6].

Несмотря на постоянное пополнение спектра инъекционных препаратов, предназначенных для коррекции эстетических недостатков внешности, наиболее широкое применение нашли препараты на основе гиалуроновой кислоты и коллагена [2; 7-9]. Тактика эстетической коррекции возрастных изменений кожи методом коллагенотерапии подразумевает использование методов воздействия на ряд патогенетических звеньев процесса старения, направленных на активацию пролиферативной и синтетической активности фибробластов. Однако установленные положительные эффекты применения инъекционных препаратов, содержащих коллаген, основаны преимущественно на результатах клинических исследований с использованием таких методов, как эластометрия, гидрометрия, доплерометрия, оптическая когерентная томография, а биохимические механизмы терапевтического действия при их применении охарактеризованы недостаточно.

Цель исследования: охарактеризовать метаболизм коллагена кожи в области внутривидермального введения немодифицированного бычьего коллагена типа I.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 128 самках белых крыс зрелого возраста (12–13 месяцев) массой 290–320 г с соблюдением международных требований этических норм и рекомендаций по гуманному отношению к животным, используемым в экспериментальных и других научных целях (приказ Минздрава Российской Федерации от 23.08.2010 г. № 708 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные были разделены на 2 группы. Опытной группе крыс под легким эфирным наркозом техникой мезотерапии интердермально вводили препарат «КОЛЛОСТ гель» (Россия), содержащий 7 %-й раствор нереконструированного коллагена типа I крупного рогатого скота в изотоническом

растворе глюкозы. Препарат вводили на боковые поверхности кожи на площади 3x3 см из расчета 0,06мл/100 г массы тела животного после предварительного удаления шерсти дважды на 1-е и 6-е сутки опыта. Контрольной группе крыс внутридермально вводили стерильный раствор глюкозы. На 2-е, 4-е, 7-е, 21-е и 37-е сутки эксперимента в коже в области инъекции изучали содержание свободного гидроксипролина [10], суммарного [11] и нейтральносолеорастворимого [12], фракций коллагена, коллагенолитическую активность [13], интенсивность биосинтеза коллагеновых белков по скорости включения ¹⁴C-аминокислот гидролизата белка хлореллы [14].

Нейтральносолеорастворимый коллаген (НСРК) экстрагировали из ткани кожи, обезжиренного смесью этанола и этилового эфира, 0,2 М раствором хлористого натрия при температуре 4 °С при встряхивании в течении 24 час. Пробу центрифугировали и супернатант подвергали гидролизу в ампулах в течении 6 час. при 106 °С в 6,0 н растворе соляной кислоты.

Для определения суммарного коллагена обезжиренную ткань кожи запаивали в ампулы с 6,0 н раствором соляной кислоты и гидролизовали при 106 °С в течении 6 час. О содержании коллагена судили по уровню гидроксипролина (ГПО), определяемого в гидролизатах.

Коллагенолитическую активность (КЛА) оценивали по нарастанию содержания свободного гидроксипролина при 4-х часовой инкубации коллагена с гомогенатом кожи в термостате при 37 °С.

Меченые аминокислоты гидролизата белка вводили внутривентриально за 6 час. до забоя животных в дозе 40 мкюри на 100 г массы тела. Навеску кожи (20 мг) гомогенизировали в 6 мл 20 % раствора мочевины, экстрагировали неколлагеновые белки путём встряхивания в течении часа на шутель-аппарате, центрифугировали в течении 10 мин. при 2800 об/мин., супернатант удаляли, осадок промывали спиртом, смесью спирт – этиловый эфир (1:2), дважды эфиром и высушивали. Навеску сухого белка растворяли в муравьиной кислоте и наносили на бумажные фильтры. Радиоактивность проб измеряли на сцинтилляционном счётчике «Isoscap-300» (США) с использованием диоксанового сцинтиллятора Брея.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием прикладных программ Statistica 6,0 for Windows, используя параметрические и непараметрические методы. Значимость межгрупповых различий при нормальном распределении проводили с использованием t-теста Стьюдента и при асимметричном распределении U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферони. Критический уровень значимости принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Внутридермальное введение коллагенсодержащего препарата у животных опытной группы сопровождалось изменением содержания суммарного и нейтральносолеорастворимого коллагенов (табл. 1).

Таблица 1

Содержание коллагена в коже в области внутридермального введения коллагенсодержащего препарата, $X \pm S_x$.

Показатели	Группы животных					
	Кон- трольная, n=16	Опытная группа				
		2-е сутки, n=8	4-е сутки, n=8	7-е сутки, n=8	21-е сутки, n=8	37-е сутки, n=8
Суммарный коллаген, ммоль ГПО/кг сухой массы	256±12,4	381±21,6 P<0,001	336±16,4 P<0,001	398±21,3 P<0,001	301±14,6 P<0,05	334±22,5 P<0,005
НСРК, ммоль ГПО/кг сухой массы	7,9±0,48	10,4±1,23 P<0,05	9,8±1,04	10,6±1,21 P<0,05	14,6±1,07 P<0,001	16,8±1,36 P<0,001
ГПО, мкмоль/г ткани	15,5±1,21	16,3±1,04	17,8±1,02 P<0,05	18,8±1,03 P<0,05	19,2±1,2 P<0,05	18,7±1,06 P<0,05
КЛА, мкмоль ГПО/час*г белка	1,28±0,13	1,99±0,26 P<0,05	2,08±0,19 P<0,002	2,07±0,17 P<0,002	1,64±0,22	1,47±0,21

Примечание. ГПО – гидроксипролин, НСРК – нейтральносолеорастворимый коллаген, КЛА – коллагенолитическая активность

Содержание суммарного коллагена в коже животных опытной группы статистически значимо повышено во все дни исследования, кроме 21-х суток. Если в ближайшие дни после интердермального введения препарата коллагена повышение его содержания объясняется суммацией собственного коллагена кожи и экзогенного коллагена, введённого техникой мезотерапии, то в более отдалённые сроки (21-е и 37-е сутки) повышение содержания этого основного белка внеклеточного матрикса кожи, вероятно, связано с биосинтезом *de novo*. Об этом свидетельствует и динамика изменений содержания в коже нейтральносолеорастворимой фракции коллагена.

Основным коллагеном кожи является коллаген типа I, хотя в состав дермы входят волокнообразующие коллагены типа III и V, ассоциированные с фибриллами коллагены типа XII, XIV и XXII, относящиеся к «заякоренным» коллагенам, обнаруживаемым на границе дермы и эпидермиса, коллаген типа VII и образующий микрофибриллы коллаген типа VI [4]. Коллаген типа III, который входит в состав ретикулиновых волокон, наиболее представлен в эмбриональном и раннем постнатальном периодах развития организма, а в зрелом возрасте его содержание снижается и доминирует коллаген I типа [15]. Коллаген типа V присутствует внутри фибрилл коллагена типа I, коллагены типов XII, XIV и XXII располагаются на поверхности фибрилл зрелого коллагена типа I, участвуют в формировании фибрилл и волокон коллагена. Коллагены типа VI и VII необходимы для прикрепления клеток к базальным мембранам. Таким образом, в коже именно коллаген типа I, образуя фибриллы и волокна, обеспечивает прочность ткани кожи на растяжение и разрыв.

Возможность выделения различных фракций коллагена из ткани связано с тем, что синтез и формирование (организационная иерархия) коллагеновых структур осуществляется в несколько этапов: трансляция препро- α -цепей на рибосомах, гидроксилирование ряда остатков пролина и лизина и гликозилирование некоторых остатков оксипролина в про- α -цепях, формирование трёхспиральной молекулы, образование и секреция тропоколлагена во внеклеточное пространство, образование интермолекулярных и интрамолекулярных поперечных связей, формирование надмолекулярных структур: микрофибрилл, фибрилл и волокон коллагена с участием коллагенов типа III, V, XII, XIV, XXII, гиалуронана, протеогликанов и других белков [4]. Фракция солеорастворимого коллагена содержит недавно синтезированные молекулы, недостаточно прочно связанные поперечными связями с надмолекулярными структурами или еще не вовлечённые в неё, и коллагена, подвергнутого частичной деградации. Возможно в первые сутки наблюдения (2-е, 4-е и 7-е сутки) некоторое возрастание нейтральносолеорастворимой фракции коллагена кожи в местах инъекции препарата связано с активацией деградации введённого экзогенного коллагена, а в более отдалённые сроки наблюдения – интенсификацией процессов биосинтеза коллагена.

На усиление процессов деградации коллагена в зонах его внутридермального введения указывают увеличение содержания в коже свободного гидроксипролина на все сроки наблюдения, кроме 2-х суток и повышение коллагенолитической активности гомогената ткани кожи опытной группы животных на 2-е, 4-е и 7-е сутки эксперимента.

Результаты изучения интенсивности включения ^{14}C – аминокислот во фракцию коллагеновых белков представлены в табл. 2.

Таблица 2

Удельная радиоактивность белка коллагеновой фракции кожи при интердермальном введении крысам препарата немодифицированного бычьего коллагена типа I, Me [Q₁-Q₃] (имп/мин × 5 мг белка)

Контрольная группа, n=10	Опытная группа				
	2-е сутки, n=8	4-е сутки, n=8	7-е сутки, n=8	21-е сутки, n=8	37-е сутки, n=8
1220 [1080-1505]	925 [755-1000] P=0,0282	850 [710-1060] P=0,0161	880 [780-960] P=0,0344	2340 [2090-2555] P=0,0031	2060 [1940-2165] P=0,0087

В первые дни после интердермальной инъекции экзогенного коллагена у животных опытной группы удельная радиоактивность коллагеновых белков кожи в зоне введения препарата статистически значимо снижается, что, вероятно, связано с эффектом разбавления. На 21-е и 37-е сутки эксперимента наблюдается выраженное усиление инкорпорации радиоактивных ^{14}C – аминокислот в белки, отражая интенсификацию биосинтеза коллагеновых структур кожи.

Таким образом, результаты опытов с введением радиоактивных аминокислот свидетельствует о том, что увеличение содержания нейтральносолеорастворимой фракции и суммарного коллагена в коже экспериментальных животных в более отдалённые сроки наблюдения при интердермальном введении препарата, содержащего немодифицированный коллаген типа I, связано с интенсификацией белоксинтезирующей функции фибробластов. В литературных источниках имеются сообщения о том, что некоторые пептидные фрагменты коллагена проявляют биологическую активность, которая не свойственна интактным белкам. Они приобретают свойства сигнальных факторов [16; 17], повышают функциональную активность фибробластов, участвуют в регуляции их пролиферации и миграции, реализуя непрерывно протекающие процессы модуляции межклеточного матрикса. Фибробласты, являясь основной морфофункциональной организацией кожи, продуцируют и основные компоненты экстрацеллюлярного вещества, и матриксные металлопротеиназы, гликозидазы и другие ферменты их разрушающие, тканевые ингибиторы протеиназ и другие факторы, регулирующие их активность [4; 18]. Коллаген – важнейший компонент реконструкции кожи после её нарушений, создаёт трехмерный каркас, который придаёт межклеточным структурам механическую прочность, обеспечивая гибкость, упругость и эластичность ткани, упорядоченность миграции, фиксации клеток, их дифференцировки, роста и межклеточных взаимодействий [4; 19]. На активацию биосинтетических функций фибробластов кожи при введении препаратов коллагена указывают и некоторые экспериментальные и клинические данные [7; 17; 20].

Заключение

Интердермальное введение немодифицированного бычьего коллагена типа I техникой мезотерапии вызывают в коже экспериментальных животных зрелого возраста в области инъекции в ближайшие дни увеличение содержания суммарного коллагена и коллагенолитической активности, через 3-5 недель повышение уровней нейтральносолеорастворимой фракции и суммарного коллагена, удельной радиоактивности коллагеновых белков, характеризуя активацию обмена коллагена с превалированием его биосинтеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зорина А.И., Бозо И.Я., Зорин В.Л. и др. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клинического применения // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. 6, № 2. С. 15-26.
2. Капулер О.М. Теоретические аспекты и клинические принципы коллагенотерапии в косметологии // Инъекционные методы в косметологии. 2013. № 1. С. 100-109.
3. Капулер О., Сельская Б., Галеева А., Камиллов Ф. Метаболизм коллагеновых волокон на фоне возрастных изменений // Врач. 2015. № 8. С. 64-69.
4. Омеляненко Н.П., Слущкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / под ред. С.П. Миронова. М.: Известия, 2009. Т. 1. 380 с.
5. Robert L., An original approach to aging: an appreciation of Fritz Versar's contribution in the light of the last 50 years of gerontological facts and thinking // Gerontology. 2006. Vol. 52 (2). P. 268-274.
6. Arnesen S. M., Lawson M.A. Agerelated changes in focal adhesion lead to altered all behavior in tendon fibroblasts // Mech. Aging. Dev. 2006. Vol. 127, № 9. P. 726-732.
7. Кубанова А.А., Смольяникова В.А., Служаева Н.Г. Старение кожи и возможности коррекции препаратом коллагена // Вестн. дерматологии и венерологии. 2007. №5. С. 70-73.
8. Kim Z.-Hun, Lee Y., Kim Sun-M. et al. A composite damall filler comprising cross-linked hyaluronic acid and human collagen for tissue reconstruction // J. Microbiol. Biotechnol. 2015. Vol. 25(3). P. 399-406.
9. Lee J.H., Choi Y.S., Kim S.M. et al. Efficacy and safety of porcine collagen filler for nasolabial old correction in Asians: a prospective multicentral 12 months follow-up study // J. Korean Med. Sci. 2014. Vol. 29. P. 217-221.
10. Шараев П.Н., Сахабутдинова Е.П., Лекомцева О.И., Кошикова С.В. Определение свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови // Клин. лаб. диагностика. 2009. № 1. С. 7-9.
11. Шараев П.Н., Пешков В.Н., Зубарева О.Н. и др. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани. Ижевск, 1990. 22 с.
12. Прошина Л.Я., Приваленко М.Н. Исследование функционального состояния коллагена в ткани печени // Вопросы мед. химии. 1982. Вып. 1. С. 115-119.
13. Шараев П.Н., Пешков В.Н., Зворыгина Н.Г. Определение коллагенолитической активности в плазме крови // Лаб. дело. 1987. № 1. С. 60-62.

14. Прохорова М.И., Тупикова З.Н. Методы определения радиоактивного углерода в компонентах углеводного обмена. Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1959. 104 с.
15. Cheng W., Yan-hua R., Fang-gang N., Guo-an Z. The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury // *African J. Biotechnol.* 2011. Vol. 10, № 13. P. 2524-2529.
16. Maquart F.X., Bellon G., Pasco S., Monbioso J.C. Matrikines in the regulation of extracellular matrix degradation // *Biochemical.* 2005. Vol. 87, № 2-3. P. 353-360.
17. Matsuda N., Koyama J., Hosaka J. et al. Effect of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis // *J. Nutr. Ski Vitaminol.* 2006. Vol. 52. P. 211-215.
18. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи // *Эстетическая медицина.* 2012. Т. 11, № 1. С. 15-31.
19. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing // *Adv. Drug Deliv Rev.* 2003. Vol. 55 (12). P. 1595-1611.
20. Xue S., Li L. Upregulation of collagen type I in aged murine dermis after transplantation of dermal multipotent cells // *Clinical and Experimental Dermatology.* 2011. Vol. 36 (7). P. 775-781.

Поступила в редакцию 22.05.17

F.Kh. Kamilov, B.N. Selskaya, O.V. Danilova, O.M. Kapouler

METABOLISM OF COLLAGEN IN THE SKIN OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT INTERDERMAL INJECTION OF UNMODIFIED BOVINE COLLAGEN OF TYPE I

The purpose of the experiments was to characterize the metabolism of the main fibrillar protein in the skin's non-cellular matrix, collagen, with interdermal administration of a preparation containing unmodified bovine type I collagen.

For the experiments, 128 female rats of mature age (12, 13 months) were used; they were injected via interdermal mesotherapy with a preparation containing 7 % bovine unmodified type I collagen (test group) and a sterile isotonic glucose solution (control group) at the 1st and 6th day of the experiment. The solutions were injected onto the lateral surfaces of the trunk after removal of the wool on an area of 3 × 3 cm at the rate of 0.06 ml/100 g of body weight. The content of total and neutral-soluble collagen, free hydroxyproline, collagenolytic activity, the intensity of ¹⁴C-radioactive amino acid incorporation of chlorella hydrolyzate into the collagen fraction on the 2nd, 4th, 7th, 21st and 37th days of the experiment. The results of the study show that after 3-5 weeks of the beginning of injections of the collagen-containing preparation, the content of neutral-soluble and total collagen fractions increases in the skin, the collagenolytic activity and specific radioactivity of collagen proteins increases, characterizing the activation of collagen metabolism with the prevalence of its biosynthesis.

Keywords: skin, collagen metabolism, collagen-containing drug effect.

REFERENCE

1. Zorina A.I., Bozo I.Y. and Zorin V.L. [Dermal fibroblasts: features of cytogenesis, cytophysiology and clinical applications], in *Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*, 2011, no 2, pp. 15-26 (in Russ.).
2. Kapuler O.M. [Theoretical aspects and clinical principles of collagen therapy in cosmetology], in *In'ekcionnye metody v kosmetologii*, 2013, no 1, pp. 100-109 (in Russ.).
3. Kapuler O.M., Selskaya B.N., Galeeva A.G. and Kamilov F.X. [Metabolism of collagen fibers against the background of age-related changes], in *Vrach*, 2015, no 8, pp. 64-69 (in Russ.).
4. Omelianinko N.P. and Sluckiy L.E. *Soedinitel'naja tkanj (gistofiziologija i biohimija)* [Connective tissue. Histophysiology and biochemistry] part 2, Moscow: News, 2009, 308 p. (in Russ.).
5. Robert L., An original approach to aging: an appreciation of Fritz Versar's contribution in the light of the last 50 years of gerontological facts and thinking in *Gerontology*, 2006, vol. 52, no 2, pp. 268-274.
6. Arnesen S. M., Lawson M.A. Age-related changes in focal adhesion lead to altered all behaviorin tendon fibroblasts in *Mech. Aging. Dev.*, 2006, vol. 127, no 9., pp. 726-732.
7. Kubanova A.A., Smoljannikova V.A. and Slugaeva N.G. [Aging of the skin and the possibility of correction with the preparation of collagen], in *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2007, no 5, pp. 70-73 (in Russ.).
8. Kim Z.-Hun, Lee Y., Kim Sun-M. et al. A composite damall filler comprising cross-linked hyaluronic acid and human collagen for tissue reconstruction, in *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2015, vol. 25, no 3, pp. 399-406.
9. Lee J.H., Choi Y.S., Kim S.M. et al. Efficacy and safety of porcine collagen filler for nasolabial old correction in Asians: a prospective multicentral 12 months follow-up study, in *J. Korean Med. Sci.*, 2014, vol. 29, pp. 217-221.
10. Sharaev P.N., Saxabutdinova E.P., Lekomceva O.I. and Koshikova S.V. [Definition of free and peptidolinked hydroxyproline in serum], in *Klin. lab. diagnostika*, 2009, no 1, pp. 7-9 (in Russ.).
11. Sharaev P.N., Peshkov V.N. and Zubareva O.N. *Biohimicheskie metody analiza pokazatelej obmena biopolimerov soedinitel'noj tkani* [Biochemical methods of analyzing the exchangerates of biopolymer connective tissue], Izhevsk, 1990, 22 p. (in Russ.).

12. Proshina L.J. and Privalenko M.N. [Study of the functional state of collagen in liver tissue], in *Voprosy med. himii*, 1982, no 1, pp. 115-119 (in Russ.).
13. Sharaev P.N., Peshkov V.N. and Zvorgina N.G. [Determination of collagenolytic activity in blood plasma], in *Lab. delo*, 1987, no 1, pp. 60-62 (in Russ.).
14. Proxorova M.I. and Tupicova Z.N. *Metodi opredeleniya radioaktivnogo ugleroda v komponentax uglevodnogo obmena* [Methods define radioactive carbon in components carbohydrate exchange], Leningrad: Izd-vo Leningrad. un-ta, 1959, 104 p. (in Russ.).
15. Cheng W., Yan-hua R., Fang-gang N., Guo-an Z. The content and ratio of type I and III collagen in skin differ with age and injury in *African J. Biotechnol.*, 2011, vol. 10, no 13, pp. 2524-2529.
16. Maquart F.X., Bellon G., Pasco S., Monbioso J.C. Matrikines in the regulation of extracellular matrix degradation in *Biochemical.*, 2005, vol. 87, no 2-3, pp. 353-360.
17. Matsuda N., Koyama J., Hosaka J. et al. Effect of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis, in *J. Nutr. Ski Vitaminol.*, 2006, vol. 52, pp. 211-215.
18. Zorina A., Zorin V. and Cherkasov V. [Dermal fibroblasts: a variety of phenotypes and physiological functions, a role in skin aging], in *Esteticheskaja medicina*, 2011, no 1, pp. 15-31 (in Russ.).
19. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing, in *Adv. Drug Deliv Rev.*, 2003, vol. 55, no 12, pp. 1595-1611.
20. Xue S., Li L. Upregulation of collagen type I in aged murine dermis after transplantation of dermal multipotent cells in *Clinical and Experimental Dermatology*, 2011, vol. 36, no 7, pp. 775-781.

Камилов Феликс Хусаинович,
доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет»
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3
E-mail: centrpbgmy@mail.ru

Kamilov F.Kh.,
Doctor of Medical Sciences, Professor
Bashkir State Medical University
Lenina st., 37, Ufa, Russia, 450008
E-mail: centrpbgmy@mail.ru

Сельская Бэла Натановна, аспирант
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет»
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3
E-mail: centrpbgmy@mail.ru

Selskaya B.N., postgraduate student
Bashkir State Medical University
Lenina st., 37, Ufa, Russia, 450008
E-mail: centrpbgmy@mail.ru

Данилова Ольга Владимировна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры биологической и общей химии
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная академия»
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281
E-mail: biochem2017@mail.ru

Danilova O.V.,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
at Department of biological and General chemistry
Izhevsk State Medical Academy
Kommunarov st., 281, Izhevsk, Russia, 426034
E-mail: biochem2017@mail.ru

Капулер Ольга Марселевна,
доктор медицинских наук
ЗАО «Косметологическая лечебница»
450009, Россия, г. Уфа, ул. Комсомольская, 37

Kapouler O.M.,
Doctor of Medical Sciences
CJSC "Cosmetic clinic"
Komsomolskaya st., 37, Ufa, Russia, 450009