ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

КРЕМНИЙ В СОСТАВЕ ГИДРОГЕЛЕЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ БИОРЕВИТАЛИЗАЦИИ КОЖИ

Владимир ХАБАРОВ
кандидат химических наук

Ирина ЖУКОВА
кандидат медицинских наук, врач-дерматолог, косметолог, руководитель издательских проектов компании «Старая крепость»

В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ НА РЫНКЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГК) ПОЯВИЛИСЬ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДЕЛИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОСЗДРАВНАДЗОРЕ, В СОСТАВ КОТОРЫХ ВХОДЯТ СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ. ЧТО ДАЕТ ПРИСУТСТВИЕ ЭТОГО МИКРОЭЛЕМЕНТА В СОСТАВЕ ГИДРОГЕЛЕЙ ГК? ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПОМОГУТ ОТВЕТИТЬ НА ЭТОТ ВОПРОС.

РОЛЬ КРЕМНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Кремний (обычно в форме SiO_2 и его производных), относящийся к группе металлоидов, в земной коре является вторым по массе элементом. Трудно назвать такой процесс в организме, который обходился бы без кремния. В 70–80-е годы прошлого века была обнаружена эссенциальная роль кремния в развитии и нормальном функционировании соединительной ткани. Твердость костей, подвижность суставов, эластичность сосудов, состояние волос, ногтей, кожи и эпителиальных тканей зависят от этого элемента. Кремний регулирует обмен веществ, обеспечивая усвоение примерно семидесяти других микроэлементов. Недостаток кремния ухудшает работу желёз внутренней секреции и лимфатических узлов. В организме человека кремний в основном локализуется в костях, ногтях, волосах и кожном эпидермисе. В развитых странах человек получает кремний с пищей, около 20–50 мг/день, из которых обычно 50% поступает из воды и напитков. В отличие от цинка и большинства других микроэлементов-металлов, кремний не взаимодействует с белками кровотока или цитоплазмы. Недостаток кремния у подопытных мышей приводил

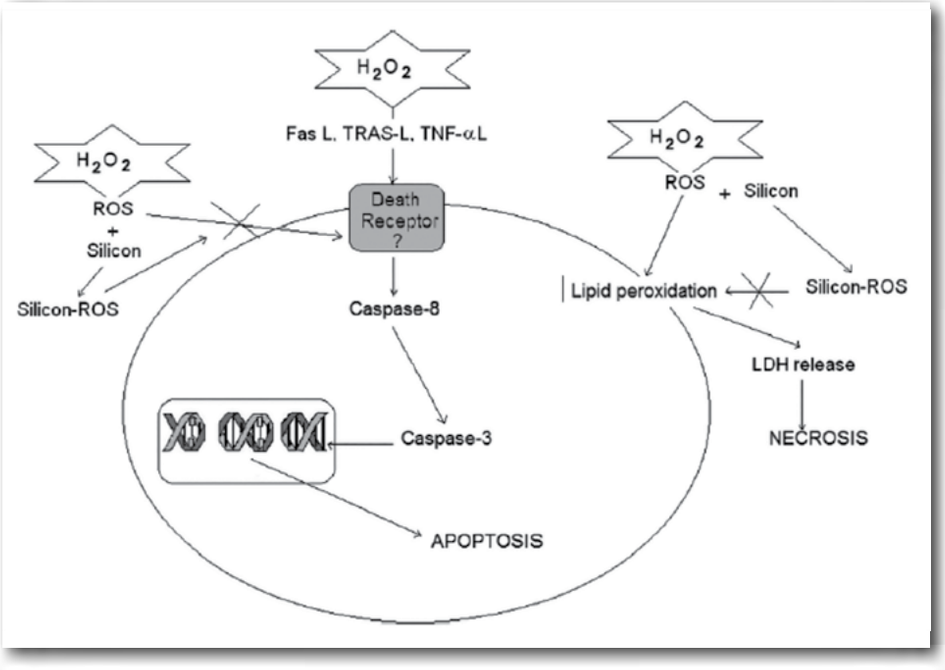


РИС. 1. *Участие кремния в разрушении активных форм кислорода [2]*

к уменьшению размера особей. У человека при этом ухудшается психологическое состояние, волосы становятся тонкими и ломкими, кожа теряет эластичность. Дефицит соединений кремния и нарушение его обмена в организме приводят к заболеваниям кожи и костей. Имеются указания, что кремний препятствует накоплению в мозге соединений алюминия, являющихся нейротоксинами, и оказывает положительный эффект на больных болезнью Альцгеймера [1]. Свойство кремния как нейропротектора также может быть обусловлено его участием в процессах разложения свободных окислительных радикалов (ROS), что было продемонстрировано в опытах с перекисью водорода (рис. 1) [2].

Наиболее биодоступное для человека и животных соединение кремния – ортокремниевая кислота ($SiOH_4$ = H_4SiO_4), которая растворима в воде только при низких концентрациях [3]. Для того чтобы исключить ее полимеризацию при более высоких концентрациях, используют стабилизирующие агенты. Так, в частности, получают холинхлорид-стабилизированную ортокремниевую кислоту (Ch-OSA) или ее натриевые и калиевые силикаты (M_2SiO_3; где M = Na, K). Скармливание животным Ch-OSA в течение 20 недель приводило к увеличению концентрации в кожном слое дермы гидроксипролина и улучшению механоэластичных характеристик кожи [4]. Интересно, что употребление Ch-OSA тормозило деградацию хрящей и ослабляло болевые симптомы остеоартрита у мужчин, но не у женщин [5]. Органического происхождения кремний, часто называемый силанолом (Silanol), в течение нескольких десятилетий используется в виде добавок в кремы для ослабления негативного эффекта ультрафиолетового излучения на кожу. Предполагается, что силанол через водородные связи образует электростатическое взаимодействие со структурами внеклеточного матрикса. К производным силанола относятся ортогидроксибензоат (orthohydroxybenzoate), карбоксиметил-теофиллин-алгинат (carboxymethyl theophylline alginate), аскорбат, ацетилтирозин, лактат натрия и маннуронат (mannuronate). Все эти субстанции оказывают различное воздействие на кожу. Их относят к категории изделий медицинского назначения или биодобавок, а не медикаментов, что позволяет разработчику максимально сузить количество испытаний (на культурах клеток или животных) и облегчить их регистрацию. Одним из таких препаратов на основе силанола является RRS® Silisorg, содержащий маннуронат монометилсиланола (monomethylsilanol mannuronate) [6]. Через 48 часов после добавления к культуре фибробластов препарата Silisorg (конечная концентрация 1 мг/мл) отмечался рост уровня коллагена I типа (в 4,3 ± 1,06 раза) и эластина (в 2,57 ± 0,18 раза). Кроме того, впервые для кремний-содержащх препаратов был отмечен рост активности гена гиалуронансинтетазы HAS2 – в 25,5 ± 4,6 раза через 24 часа после добавления к клеточной культуре препарата Silisorg при конечной его концентрации 1 мг/мл.

Другие исследования указывают на принципиальную важность уровня/концентрации кремния для его физиологической активности [7]. Так, низкие дозы кремния (50–250 нг/мл) снижали активность каспаз 3/8 и белка TNF-α, тем самым повышая выживаемость нервных клеток. Однако эффект оказывался противоположным при более высоких концентрациях. Другой препарат на основе силанола, монометилсиланетриол (Monomethylsilanetriol, MMST), в организме претерпевает метаболизм (деметилирование и гидроксилирование) с образованием $Si(OH)_4$. В течение нескольких десятилетий он используется перорально для укрепления соединительных тканей и костей, хотя формально никогда не было представлено никаких доказательств его безопасности *in vivo* при длительном применении. Тем не менее до сих пор роль кремния в биохимических и физиологических процессах у человека остается во многом неизвестной. Во внутренних органах млекопитающих кремний присутствует в небольших количествах, однако в коже, хрящах и связках его содержание достигает 0,01% [8]. Установлено, что кремний входит в состав гликозаминогликанов, таких как хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат и гепаринсульфат. Все они содержат примерно 0,04% кремния, т.е. на 130–280 повторяющихся звеньев полисахарида приходится один атом этого элемента. Способность кремния образовывать прочные связи с полисахаридными макромолекулами обусловлена реакцией с ортокремниевой кислотой с образованием простых эфирных связей. В результате этой реакции в структуре полисахаридной макромолекулы, например гиалуроновой кислоты, появляются незамещенные OH-группы при атоме кремния, вследствие чего сразу между несколькими полисахаридными цепями образуются поперечные химические связи. Предполагается, что кремний уча- ▷

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

КРЕМНИЙ В СОСТАВЕ ГИДРОГЕЛЕЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ БИОРЕВИТАЛИЗАЦИИ КОЖИ

ствует и в образовании перекрестных связей в коллагеновых белках [9]. Это в свою очередь должно отражаться на механофизических характеристиках дермы. По одним из последних результатов исследований, в человеческой коже кремний также может участвовать в активации гидроксилирующих ферментов, способствуя сохранности и эластичности кожных покровов [3]. На молекулярном уровне биологическая роль кремния во многом остается малоизученной. Предполагается, в частности, что кремний стимулируют неоколлагеногенез, и это может быть использовано для омоложения кожи [10]. Начиная примерно с 30-летнего возраста уровень кремния в организме человека начинает снижаться. Это приводит к усилению активности во внеклеточном матриксе деградирующих коллаген-ферменов – коллагеназ, и соответственно – снижению уровня коллагена I типа. В конце 2000-х годов в ряде исследований на животных и людях был обнаружен эффект увеличения уровня дермального коллагена, а также улучшения состояния эластина после орального приема или инъекций соединений кремния [11]. Исследования последних лет еще более усилили статус кремния как принципиально важного для поддержания здоровья микроэлемента [12, 13].

В настоящее время в качестве биодобавок к пище продаются различные производные кремния. Однако усвоение кремния через кишечник малоэффективно, поэтому применяют также его инъекции, и в этом случае 20% его сохраняется в тканях – в основном в коже и костях при концентрации в кровотоке 5–20 мкМ [14]. Как уже упоминалось выше, на молекулярном уровне биологическая роль кремния как самостоятельной субстанции во многом остается невыясненной.

Первоначально увеличение уровня дермального коллагена при приеме/инъекции ортокремниевой кислоты связывали с активацией пролил-гидроксилазы – фермента, стабилизирующего проколлаген. Однако результаты недавних исследований предполагают другой механизм. В одном из них, проведенном на культуре клеток остеобластов, ортокремниевая кислота стимулировала синтез коллагена I типа *de novo* через активацию каскада сигнальных реакций с участием транскрипционных факторов Smad1/5 и RUNX2 [15]. Хотя в данном случае активация этого каскада инициировалась специфичным для остеобластов белком BMP-2, вышеуказанные транскрипционные факторы могут быть активированы и другими тканеспецифичными белками. Для фибробластов (включая фибробласты кожи) пока такой триггерный белок не идентифицирован.

Для медицинской промышленности перспективен выпуск перевязочных материалов, содержащих молекулярные комплексы хитозана с кремнием. Такие соединения, как показали опыты *in vitro* и *in vivo*, приводят к пролиферации фибробластов, что увеличивает синтез коллагена [16] и ускоряет процесс заживления ран и снятие воспалений. Происходит это, по-видимому, за счет выделения из них ионов кремния, которые инициируют повышенную секрецию факторов роста, в особенности фактора TGF-β1. Фармацевтической промышленностью созданы различные препараты-производные ортокремниевой кислоты с целью доставки кремния в организм в биодоступной форме. К ним относятся силикаты $Na(K)_2SiO_3$, коллоидные растворы, аморфные диоксиды кремния, цеолиты (алюмосиликаты). Все они недостаточно хорошо растворимы в воде, но способны выделять физиологически достаточное количество ионов кремния. В этой связи с точки зрения биодоступности наиболее интересны хелатные комплексы кремния с гиалуроновой кислотой [17]. Соединения кремния с кислородом, как предполагается, играют важную биологическую роль, в частности, в поддержании структурной целостности волос, ногтей, эпидермиса и дермы, в синтезе коллагена, костной минерализации. Это, в свою очередь, означает, что должны существовать механизмы транспорта соединений кремния по организму. Такие транспортные молекулы давно обнаружены у растений и водорослей, но до недавнего времени не были известны для высших организмов. Лишь в работе 2015 года было впервые сообщено, что у человека такими транспортными молекулам и являются акваглицеропорины (aquaglyceroporins, AQP) [18]. Перспективная роль макромолекул гиалуроновой кислоты в качестве транспорта ионов кремния в коже подробно обсуждалась в монографии [17].

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методами иммуногистохимии (ИГХ) изучали динамику экспрессии клетками кожи нейроэндокринных биомаркеров: Collagen I, Collagen III, TGF-b-1, MMP-9. В качестве объекта исследования использовали операционный материал, полученный после блефаропластики нижних и верхних век у пациентки средней возрастной группы (48 лет). Исследовали операционные образцы (биоптаты) кожи, в которые предварительно вводили препарат для внутридермального применения **«Кремнивайз» (РУ №РЗН 2021/14291)**, созданный на основе высокомолекулярной (средняя молекулярная масса 2,32 МДа) гиалуроновой кислоты (концентрация гиалуронана 6 и 8 мг/мл) и кремния в виде силиката натрия (0,025 мг/мл). Для анализа готовили 3 образца кожных биоптатов из мест введения препарата «Кремнивайз» через две недели после полного курса биоревитализирующих процедур (образцы маркировали S1, S2, S3). В качестве

контроля была взята интактная кожа, также 3 образца – D1, D2, D3. Для гистологического исследования готовили срезы 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван Гизона – Вейгерта. Также проводили окраску пикросириусом красным с последующим исследованием в поляризационном свете. Гистологическое описание образцов кожного лоскута: тонкая кожа, эпидермис типичного строения с ороговением. В сосочковой дерме определяются единичные меланофаги. В дерме – полнокровные сосуды с дилятацией лимфатических капилляров, слабой перивазальной лимфоцитарной инфильтрацией и присутствием немногочисленных тучных клеток. Средняя дерма фрагментирована, с выраженным отеком и кровоизлияниями. Отмечается обилие волосяных фолликулов с наличием единичных сальных желёз и умеренной очаговой инфильтрацией вокруг сальных желёз и волосяных фолликулов. При окраске по Ван Гизона – Вейгерта в верхних отделах дермы отмечаются участки коллагенизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА

Для иммуногистохимического исследования использовали следующие первичные моноклональные антитела к белкам: Collagen I и Collagen III, MMP-9, TGF-β-1. В качестве контроля проводилась иммунофлуоресцентная реакция без использования первичных антител. Специфичность антител подтверждали в контрольных экспериментах. Оценку иммунофлуоресцентной реакции проводили на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе Olympus FlueView1000 (Olympus, Япония) с использованием программы «Morphology 5.0.» («Видеотест», Россия). В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении x400. Относительная площадь экспрессии рассчитывалась как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражалась в процентах как для маркеров с цитоплазматическим, так и с ядерным окрашиванием. Статистическая обработка проводилась в программе «Excel 2007. Microsoft Office» и в аналитической программе «Statistica 13.3». Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро – Уилка

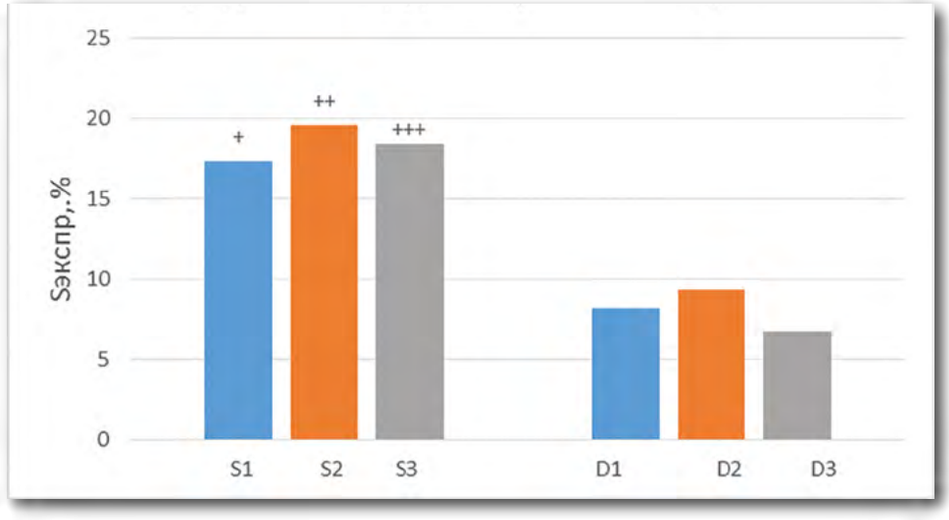


РИС. 2. *Сравнение показателей относительной площади экспрессии маркера Collagen I в исследуемых образцах кожи S1, S2, S3 по сравнению с контрольными образцами D1, D2, D3*

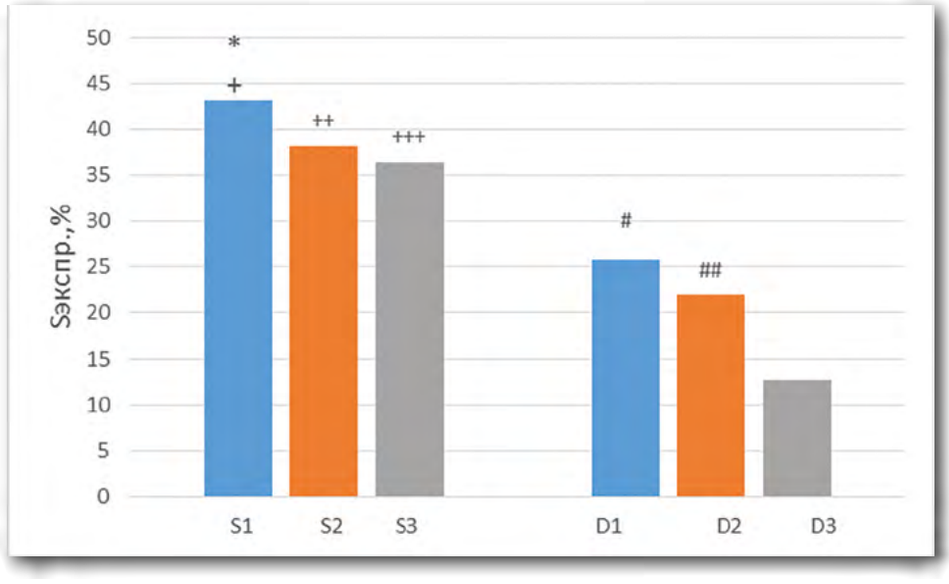


РИС. 3. *Сравнение показателей относительной площади экспрессии маркера Collagen III в исследуемых образцах кожи*

(W-test). С целью проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала – Уоллиса). Для выборок, где разброс был значительным, применяли процедуры множественных сравнений с помощью критерия Манна – Уитни. Для групп с незначительным разбросом применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

На рисунках 2–5 представлены экспериментальные данные относительной площади экспрессии исследуемых белковых маркеров, которые во многом определяют состояние кожных покровов.

Установлено статистическое достоверное увеличение средней площади экспрессии Collagen I в образцах S1, S2, S3 по сравнению с образцами контроля D1, D2, D3. ▷

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

КРЕМНИЙ В СОСТАВЕ ГИДРОГЕЛЕЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ БИОРЕВИТАЛИЗАЦИИ КОЖИ

При этом средняя величина экспрессии Collagen I в образцах S с введенным материалом «Кремнивайз» превышает величину экспрессии в контрольных образцах интактной кожи D в 2,2 раза.

Выявлены статистически достоверные различия средней площади экспрессии Collagen III среди образцов S в сравнении с контрольными образцами D в 2,3 раза.

Установлены статистически достоверные различия средней площади экспрессии TGFb-1 среди образцов S и образцов D в среднем в 1,8 раза.

Установлены статистически достоверные различия средней площади экспрессии MMP-9 среди образцов S в сравнении с интактной кожей D в 2,2 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Один из первых признаков старения кожи – нарушение ее эластичности, связанное как с возрастной деградацией тканей, так и с воздействием негативных факторов внешней среды. Снижение регенеративного потенциала кожи – одна из важнейших характеристик старения ткани. Разбалансировка синтеза и распада коллагеновых белков, нарушение процесса апоптоза, истощение потенциала стволовых клеток, которое способствует нарушению их дифференцировки, – всё это приводит к снижению регенеративной способности межклеточного матрикса дермы. Последний состоит из большого количества компонентов, которые обусловливают жесткость, подвижность и упругость кожи. Ремоделирование дермы осуществляется не только в результате активного физиологического функционирования, но и в процессе синтеза/распада (обновления, турновера) всех структурных компонентов. Процессы деградации структур межклеточного матрикса являются важной составной частью физиологического

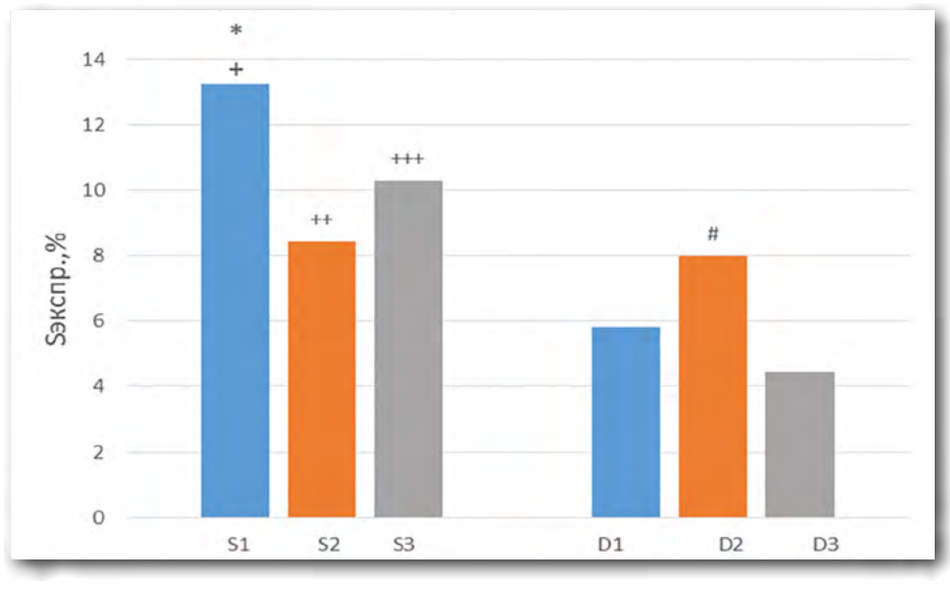


РИС. 4. *Сравнение показателей относительной площади экспрессии маркера TGF b-1 в исследуемых образцах кожи*

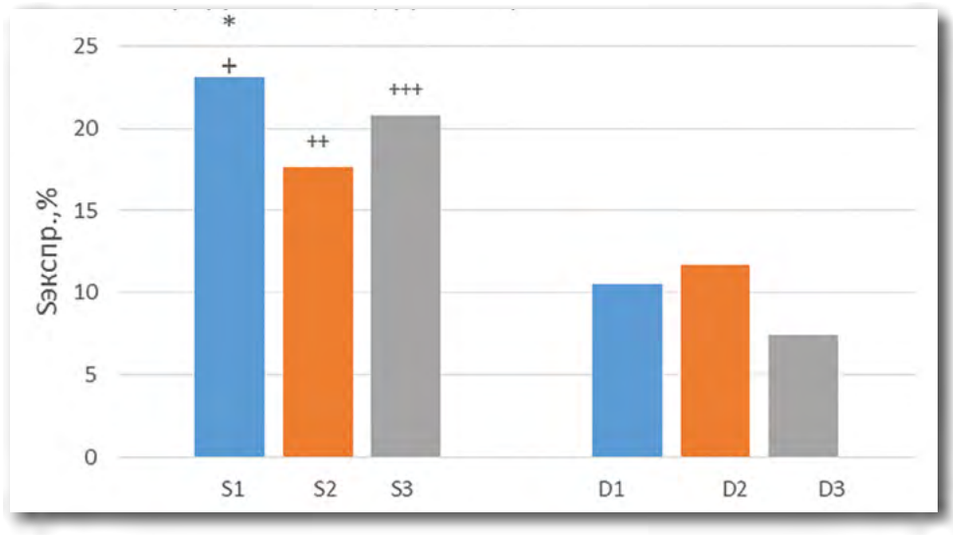


РИС. 5. *Сравнение показателей относительной площади экспрессии маркера MMP9 в исследуемых образцах кожи*

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ЖИДКИХ БИОНИТЕЙ

с максимальным эффектом омоложения

Биорепаранты на основе гиалуроновой кислоты, стабилизированной соединениями кремния методом твердофазной модификации

ЭФФЕКТ ИСТИННОЙ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БИОРЕПАРАЦИИ

Биорепаранты обеспечивают кожу гиалуроновой кислотой и кремнием на продолжительное время, что улучшает метаболизм и запускает процессы собственного неоколлагеногенеза (коллаген I и III типов)

ЭФФЕКТ ЖИДКИХ БИОНИТЕЙ*

Помимо выраженного эффекта ревитализации дают мощный лифтинг, повышают плотность дермы за счет активного формирования каркаса из коллагеновых волокон

* Методика разработана доктором Арканниковым С.Н.

ИДЕАЛЬНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Кремний обеспечивает высокую вязкость препаратов при минимальной, близкой к физиологической концентрации гиалуроната натрия, что сводит к минимуму постинъекционные отеки, стойкие папулы и другие побочные эффекты

KREMNIWISE Normal, 5 мл

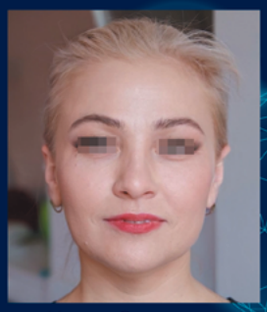
0,6% (6 мг/мл) гиалуроновой кислоты высокой степени очистки с молекулярной массой 2,5 млн Да

KREMNIWISE Forte, 5 мл

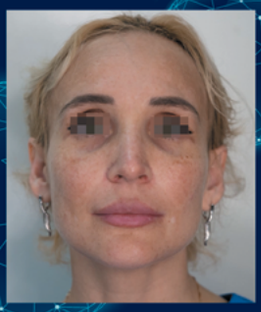
0,8% (8,5 мг/мл) гиалуроновой кислоты высокой степени очистки с молекулярной массой 2,5 млн Да

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОЦЕДУР

До процедуры



Через 2 недели



До процедуры

Через 2 недели

Качество и безопасность инъекционных препаратов KREMNIWISE подтверждены регистрационным удостоверением №РЗН 2021/14291 от 12.05.2021

LaBeaute Medicale

Эксклюзивный дистрибьютор
La beaute medicale
www.la-beaute-medicale.ru
vk.com/lbmmoscow
t.me/lbmmoscow

Отдел продаж
+7 (963) 996-39-08, +7 (495) 644-54-11,
info@lbm.moscow
Тренинговый центр
+7(965) 390-14-36, umc@lbm.moscow

ремоделирования ткани. Коллагеновые белки постоянно повреждаются свободными радикалами, реакциями неферментативного гликирования (присоединения остатков глюкозы к аминокислотным остаткам белков), карбамилирования, билирубинирования, протеолиза. Эти изменения приводят к нарушению взаимодействия и ориентации макромолекул. В зонах повреждений активируются матриксные металлопротеиназы (MMP), которые разрушают неправильно структурированные или ориентированные макромолекулы. Функции MMP не ограничиваются только ремоделированием межклеточного матрикса путем его разрушения, как это предполагалось до недавнего времени. Эксперименты на животных свидетельствуют, что, действуя на различные субстраты, разные ферменты семейства MMP участвуют в регуляции таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция и ремоделирование тканей, ангиогенез, миграция, белковая адгезия [19–21]. Так, например, повышенная активность MMP-9 отмечена при ремоделировании ткани и ее репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста [22]. Экспериментально доказанные результаты роста активности протеиназ [23], в частности MMP-9, в коже, подвергнутой хроно- и УФ-старению, связаны с утилизацией повреждений желатинизированного коллагена и способствуют качественному ремоделированию межклеточного матрикса дермы. Считается, что уровень некоторых внеклеточных металлопротеиназ может служить мерой старения ткани [23].

Трансформирующий ростовой фактор TGF-β-1 – это белок, который при необходимости производится и секретируется большинством клеток организма, включая клетки иммунной системы, и имеет множество функций. В частности, важна его роль в инициации неоколлагеногенеза (т.е. синтеза коллагена *de novo*). TGF-β-1 – мощный стимулятор выработки коллагена; он усиливает формирование межклеточного матрикса дермы, способствуя заживлению ран. Относительно недавно было установлено, что, активируясь при кожных патологиях, TGF-β-1 индуцирует экспрессию гликолитических генов и способствует усилению гликолитических потоков [24]. Он индуцирует активность ферментов PHGDH, PSAT1, PSPH, а также фермента SHMT2, необходимых для синтеза аминокислот серина и глицина как исходного материала для синтеза коллагена.

Таким образом, анализ изменения состояния (уровня) выбранных биомаркеров позволяет сделать вывод об активации молекулярных процессов при введении гидрогелей гиалуронана с ионами кремния. Это способствует улучшению состояния кожи, значительно замедляя процессы старения. **LNE**

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Davenward S, Bentham P, Wright J, Crome P, Job D, Polwart A, Exley C. Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the 'aluminumhypothesis' in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2013, 33:423–430.

2. Garcimartín A, Merino J, Santos-López J, López-Oliva M, González M, Sánchez-Muniz FJ. Silicon as neuroprotector or neurotoxic in the human neuroblastoma SH-SY5Y cell line. Chemosphere. 2015; 135: 217–224.

3. Araújo LA, Addor F, Campos PM. Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy. An Bras Dermatol. 2016 May-Jun;91(3):331–5.

4. Barel A, Calomme M, Timchenko A, De Paepe K, Demeester N, Rogiers V, Clarys P, Vanden Berghe D. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. Arch Dermatol Res. 2005;297(4):147–53.

5. Geusens P, Pavelka K, Rovensky J, Vanhoof J, Demeester N, Calomme M, Vanden Berghe D. A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of choline-stabilized orthosilicic acid in patients with symptomatic knee osteoarthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):2.

6. Deglesne P, Arroyo R, Fidalgo López J, Sepúlveda L, Ranneva E, Deprez P. In vitro study of RRS® Silisorg CE Class III medical device composed of silanol: effect on human skin fibroblasts and its clinical use. Med Devices (Auckl). 2018;11:313–20.

7. Michalak M, Pierzak M, Kręcisz B, Suliga E. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. Nutrients. 2021 Jan; 13(1): 203.

8. Мецлер Д. Биохимия. Т. 1. М.: «Мир». 1980.

9. Егоров В.В. Бионеорганическая химия. СПб.: «Лань». 2017.

10. Petersen Vitello Kalil CL, Campos V, Cignachi S, Favaro Izidoro J, Prieto Herman Reinehr C, Chaves C. Evaluation of cutaneous rejuvenation associated with the use of ortho-silicic acid stabilized by hydrolyzed marine collagen. J Cosmet Dermatol. 2018;17(5):814–20.

11. Herreros F, Cintra M, Adam R, de Moraes A, Metze, K. Remodeling of the human dermis after application of salicylate silanol. Arch Dermatol Res. 2007; 299:41–45.

12. Wu W, Chou P, Yang J, Chien CT. Silicon-containing water intake confers antioxidant effect, gastrointestinal protection, and gut microbiota modulation in the rodents. PLoS One. 2021 Mar 31;16(3):e0248508.

13. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Gasparri C, Perna S, Riva A, Petrangolini G, Tartara A. Silicon: A neglected micronutrient essential for bone health. Exp Biol Med (Maywood). 2021 Jul;246(13):1500–1511.

14. Boqué N, Valls R, Pedret A, Puiggrós F, Arola L, Solà R. Relative absorption of silicon from different formulations of dietary supplements: a pilot randomized, double-blind, crossover post-prandial study. Sci Rep. 2021 Aug 13;11(1):16479.

15. Dong M, Jiao G, Liu H, Wu W, Li S, Wang Q, Xu D, Li X, Liu H, Chen Y. Biological Silicon Stimulates Collagen Type 1 and Osteocalcin Synthesis in Human Osteoblast-Like Cells Through the BMP-2/Smad/RUNX2 Signaling Pathway. Biol Trace Elem Res. 2016 Oct; 173(2):306–15.

16. Park JU, Jung HD, Song EH, Choi TH, Kim HE, Song J, Kim S. The accelerating effect of chitosan-silica hybrid dressing materials on the early phase of wound healing. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2016 May 24.

17. Хабаров В.Н., Иванов П.Л. Биомедицинское применение гиалуроновой кислоты и ее химически модифицированных производных. М.: ГЭОТАР-Мед. 2020.

18. Garneau AP, Carpentier GA, Marcoux AA, Frenette-Cotton R, Simard CF, Rémus-Borel W, Caron L, Jacob-Wagner M, Noël M, Powell JJ, Bélanger R, Côté F, Isenring P. Aquaporins Mediate Silicon Transport in Humans. PLoS One. 2015 Aug 27;10(8):e0136149.

19. Fonseca FL, da Costa Aguiar Alves B, Azzalis LA, Belardo TM. Matrix Metalloproteases as Biomarkers of Disease. Methods Mol Biol. 2017;1579:299.

20. Phillips TM, Fadia M, Lea-Henry TN, Smiles J, Walters GD, Jiang SH. MMP2 and MMP9 associate with crescentic glomerulonephritis. Clin Kidney J. 2017 Apr;10(2):215–220.

21. Juchniewicz A, Kowalczuk O, Milewski R, Laudański W, Dzięgielewski P, Kozłowski M, Nikliński J. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. Acta Biochim Pol. 2017 May 15.

22. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах. Вестник новых медицинских технологий. 2011. (4): 86–89.

23. Хабаров В.Н. Коллаген в косметической дерматологии. М.: ГЭОТАР-Мед. 2018.

24. Nigdelioglu R, Hamanaka RB, Meliton AY, O'Leary E, Witt LJ, Cho T, Sun K, Bonham C, Wu D, Woods PS, Husain AN, Wolfgeher D, Dulin NO, Chandel NS, Mutlu GM. TGF-β Promotes de novo Serine Synthesis for Collagen Production.J Biol Chem. 2016, Nov 11. pii: jbc.M116.756247.