

DOI 10.26886/2523-6946.1(2)2018.2

UDC 616.5:611.77

AGING OF THE SKIN

(TO HELP PRACTICING PHYSICIANS: PART 1)

¹K. V. Kolyadenko, MD, PhD, Associate Professor

²M. N. Lebedyuk, MD, PhD, DSc, Professor

³V. A. Bocharov, MD, PhD, DSc, Professor

¹O. O. Bogomol'tsa National Medical University, Ukraine, Kyiv

²Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

³Medical Center «ORTO-DENT/BIO-DERM», Ukraine, Odessa

The research focuses on skin aging. The objective of work is to provide information about common mechanisms of impact on aging process to practicing dermatocosmetologists. There are also provided materials of main structural and functional changes at aging on cellular, tissular, organ and body-wide levels, and also processes of their genetic control. Attention is directed to importance of taking into account these aspects in present-day production of cosmetic care products.

Key words: aging, life expectancy, structural and functional changes of different levels of life activity.

¹К. В. Коляденко, кандидат медицинских наук, доцент; ²М. Н. Лебедюк, доктор медицинских наук, профессор; ³В. А. Бочаров, доктор медицинских наук, профессор. Старение кожи (в помощь практическому врачу: часть 1) / ¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина, Киев; ²Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса; ³Medical Center «ORTO-DENT/BIO-DERM», Украина, Одесса

Предмет исследования – старение кожи. Цель работы – предоставление информации практикующим дерматокосметологам

об общих механизмах влияния на процесс старения. Приводятся материалы основных структурных и функциональных изменений при старении на клеточном, тканевом, органном и общеорганизменном уровнях, а так же процессы их генетического контроля. Обращается внимание на значении учета этих аспектов в современном производстве средств косметологического ухода.

Ключевые слова: старение, продолжительность жизни, структурные и функциональные изменения разных уровней жизнедеятельности.

Проблема старения изучается специалистами различного направления медико-биологических наук: геронтологами, эндокринологами и др., а учитывая, что косметология является одним из интегративных направлений медицины, эта проблема в отношении кожи занимает важное место как в научных исследованиях, так и разработке методов и средств по профилактике преждевременного процесса старения кожи.

Целью данного сообщения является предоставление информации практикующим дерматокосметологам о тех аспектах старения, которые удалось выяснить с учетом полученных последних данных в фундаментальных отраслях медицинской науки. Это касается, прежде всего, т. н. диффузной нейроиммуноэндокринной системы организма (DNIES) и для косметологов чрезвычайно важным является комплексная оценка процесса старения как такового, а не только кожи.

Процесс старения в значительной степени зависит от DNIES-регуляции гомеостаза (хотя не следует забывать и о термине гомеокинез, так как все находится в движении и даже когда наступает процесс умирания или смерти). Морфологическим эквивалентом старения является инволюция жизненно важных органов и, прежде

всего, составляющих DNIES. В частности, подвергаются гипоплазии и даже атрофии с годами эпифиз, тимус, нейроны коры и подкорки головного мозга, сетчатка глаза, сосудистые стенки, половые органы и другие клетки и ткани. Следовательно, функции этих клеток ослабляются, что проявляется, прежде всего, в нарушении процессов синтеза и секреции сигнальных молекул (пептидов и др.). В клетках-мишенях, в свою очередь, снижается чувствительность к сигнальным молекулам клеток-продуцентов. Снижение синтеза таких молекул происходит по разным механизмам (эндокринному, нейрокринному, паракринному, аутокринному); к примеру:

- с гипоталамусом (уменьшается выработка люлиберина: гонадотропин-рилизинг-гормона);

- с семенниками (клетки Лейдига слабо отвечают на гонадотропин гипофиза);

- с аденогипофизом (ослабление секреции LH-клетками приводит к расстройствам менструального цикла и климактерическому синдрому).

С возрастом снижается синтез основного фактора роста фибробластов (результат – плохая репарация), но значительно повышается уровень тромбоцитарного фактора роста (результат – тромбозы). Дезорганизация выработки пептидных факторов роста приводит к изменению структурно-функциональной организации экстрацеллюлярного матрикса, например, в коже или в стенках вен (результат – варикоз и др.).

В возрасте 50 лет достигает максимума замещение жировой тканью паренхимы тимуса, последствием чего является снижение возможностей Т-зависимой части иммунной системы, работающей тесно с антигенпрезентирующими клетками; это сопровождается также дефектами всех стволовых клеток.

Возрастная инволюция эпифиза сопровождается нарушениями физиологических биологических ритмов организма («сна и бодрствования», «секреции гормонов коры надпочечников» и др.), снижением антиканцерогенных свойств эпифизарного гормона мелатонина и его влияния на качество зрения.

Количество нервных клеток с возрастом также уменьшается, но что еще важнее – нарушаются связи между ними, что сопровождается снижением памяти, замедлением реакций, развитием старческой деменции; отмечаются повышенная забывчивость и неспособность ориентироваться в пространстве и простейших бытовых ситуациях (болезнь Альцгеймера); могут развиваться тремор, ригидность, акинезия (болезнь Паркинсона).

Для старения кожи вышеуказанные изменения в отделах DNIES имеют важнейшие значения, а косметологи на это мало обращают внимание. Именно в коже ярко выражены структурно-функциональные DNIES-взаимодействия, которые играют значительную роль в ее функциях, при этом основными механизмами такого взаимодействия являются ауто- и паракринные, так как регуляторные сигнальные пептиды при определенных условиях способны вырабатывать многие клетки кожи, и они к ним же сами экспрессируют соответствующие рецепторы. Растворимые факторы этой системы способны проникать через базальную мембрану, однако взаимодействия так же происходят через сенсорные нервы, которые их соединяют. В таких коммуникациях ключевую роль играют и важнейшие клетки-координаторы кожи – меланоциты, мастоциты, макрофаги, клетки Меркеля и Лангерганса.

В последние годы и подкожно-жировую клетчатку рассматривают не только как пассивное депо жировых кислот, но и как мощный регулятор гомеокинеза, в котором функционирует около 30 млрд.

адипоцитов. На активность адипоцитов влияют и другие клетки этого слоя (фибробласты, мастоциты, макрофаги), которые с помощью своих цитокинов могут повысить секреторную деятельность адипоцитов более чем в 500 раз. Чрезвычайно важную роль при старении имеют липопротеиды, и высказывается предположение, что между их концентрацией и экспрессией генов, кодирующих соответствующие ферменты, имеются тесные связи. В частности, между региональными отличиями экспрессии гена адипоцитов mRNA, кодирующего фермент липопротеиновую липазу, и половыми отличиями распределения жира имеется корреляционная связь. Такой ген адипоцитов как mRNA C3 кодирует самый мощный стимулятор синтеза триглицеридов – ASP-протеин. Адипоциты синтезируют и секретируют пептид связывающий ретинол – RBP, и экспрессия его гена стимулируется ретиноевой кислотой. Синтезируемый адипоцитами лептин играет роль метаболического сигнала мозга в регуляции пищевого поведения и поддержании массы тела. Такой пептид адипоцитов как адипонектин подавляет развитие воспалительной реакции, ингибируя миграцию макрофагов и их превращения в вуалевые клетки, что может быть важнейшим механизмом антисклеротического эффекта. Все эти процессы современные фирмы-производители косметологических средств тщательно учитывают.

Таким образом, и в косметологии значительное внимание уделяется генетическим проблемам старения. В табл. 1 представлены наиболее известные теории старения.

Теории генетически запрограммированного старения

<p>теория «ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ» старения: а) факторы внешней среды мало влияют; б) в определенных ситуациях начинает реализоваться УЖЕ СУЩЕСТВУЮЩАЯ ПРОГРАММА СТАРЕНИЯ</p>	<p>теория «ЭВОЛЮЦИОННОЙ ДЕТЕРМИНАЦИИ» механизмов старения как инструмента <u>ограничивающего</u> продолжительность индивидуальной жизни</p>
<p>Экспериментальной основой этих теорий явилось открытие ХЕЙФЛИКОМ – лимита клеточного деления – т. н. «ЛИМИТ ХЕЙФЛИКА»: клетки могут делиться только ОПРЕДЕЛЕННОЕ количество раз, и это количество ЗАЛОЖЕНО в генетической программе клеток (например, ФИБРОБЛАСТЫ – не более 50 делений); именно Хейфлик доказал, что максимальная продолжительность жизни колеблется от 110 до 120 лет</p>	
<p align="center">ДРУГИЕ теории старения</p>	
<p>«НАКОПЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ»</p>	<p>«СИНТЕТИЧЕСКИЕ» (объединяют теории «генетические» и «накопительные»)</p>
<p>старение не запрограммировано, а развивается в результате действия на организм патогенных факторов (экзо- и эндогенных) с накоплением невосстанавливаемых повреждений</p>	<p>в организме генетически запрограммирована не продолжительность жизни, а свойства организма, от которых зависит темп развития старения</p>

В табл. 2 представлены процессы, происходящие при старении и точки зрения о связях «старения» и «болезни».

Таблица 2

Связи процессов «старения» и «болезни»

Процессы, ПРОИСХОДЯЩИЕ ПРИ СТАРЕНИИ		
«разрушительные» (старение)		«восстановительные» (антистарение)
Повреждения ДНК	1→	Системы РЕПАРАЦИИ ДНК
Свободные радикалы и перекиси	2→	Антиоксидантные системы
Токсические продукты	3→	Механизмы детоксикации
Повреждения клеток	4→	Репаративный синтез клеточных структур
Гибель клеток	5→	Компенсаторная гиперфункция и гипертрофия клеток, которые остались
Гипоксия	6→	Антигипоксические механизмы
Стресс	7→	Механизмы ограничения стресса
До сих пор существует 2 противоположных точек зрения на «старость»		
это « болезнь »		это « нормальный физиологический процесс»
однако, есть и 3-я точка зрения: это – что-то среднее между здоровьем и болезнью (В. В. Фролькис: «Старость подводит человека к краю пропасти, куда ее скидывают – болезни»)		
↓		
«старость» и «болезни» тесно связаны: старость СПОСОБСТВУЕТ РАЗВИТИЮ многих болезней, а болезни, накапливаясь и приобретая тяжесть течения вследствие снижения компенсаторных возможностей организма – СТАЮТ ПРИЧИНОЙ его гибели		

Старение проявляет себя различными структурными и функциональными изменениями. В табл. 3 и на рис. 1 показаны такие изменения на клеточном уровне.

Таблица 3

Структурные изменения на клеточном уровне при старении

Структурные проявления старения на КЛЕТОЧНОМ уровне		
Ядро	цитоплазма	органеллы
1) уменьшается в размерах 2) сморщивается 3) ядерные включения появляются (неизвестного происхождения)	1) объем – увеличивается 2) включений – появляется много 3) вакуолизация	1) лизосом – становится больше, но их мембран стойкость уменьшается 2) уменьшается количество: а. рибосом б. митохондрий с. площади эндоплазматической сети

В табл. 4 и на рис. 2 показаны изменения при старении на тканевом и органном уровнях.

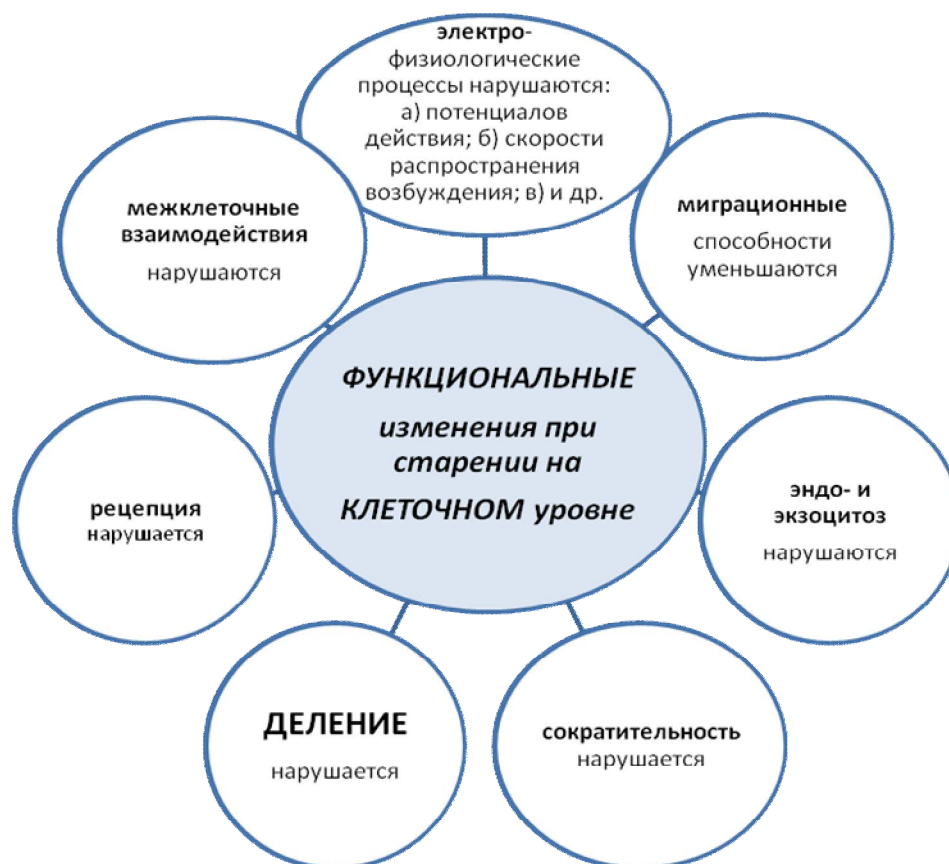


Рис. 1. Функциональные изменения на клеточном уровне при старении

Структурные изменения при старении на тканевом и органном уровнях

Структурные проявления старения на ТКАНЕВОМ и ОРГАННОМ уровнях		
АТРОФИИ признаки	МАССА клеток общая уменьшается	СКЛЕРОЗ
уменьшение количества функционально активных КЛЕТОК в ПАРЕНХИМЕ	от общей массы тела их в 25 лет – 47% в 70 лет – 36%	функционально неактивных КОМПОНЕНТОВ органов и тканей УВЕЛИЧИВАЕТСЯ

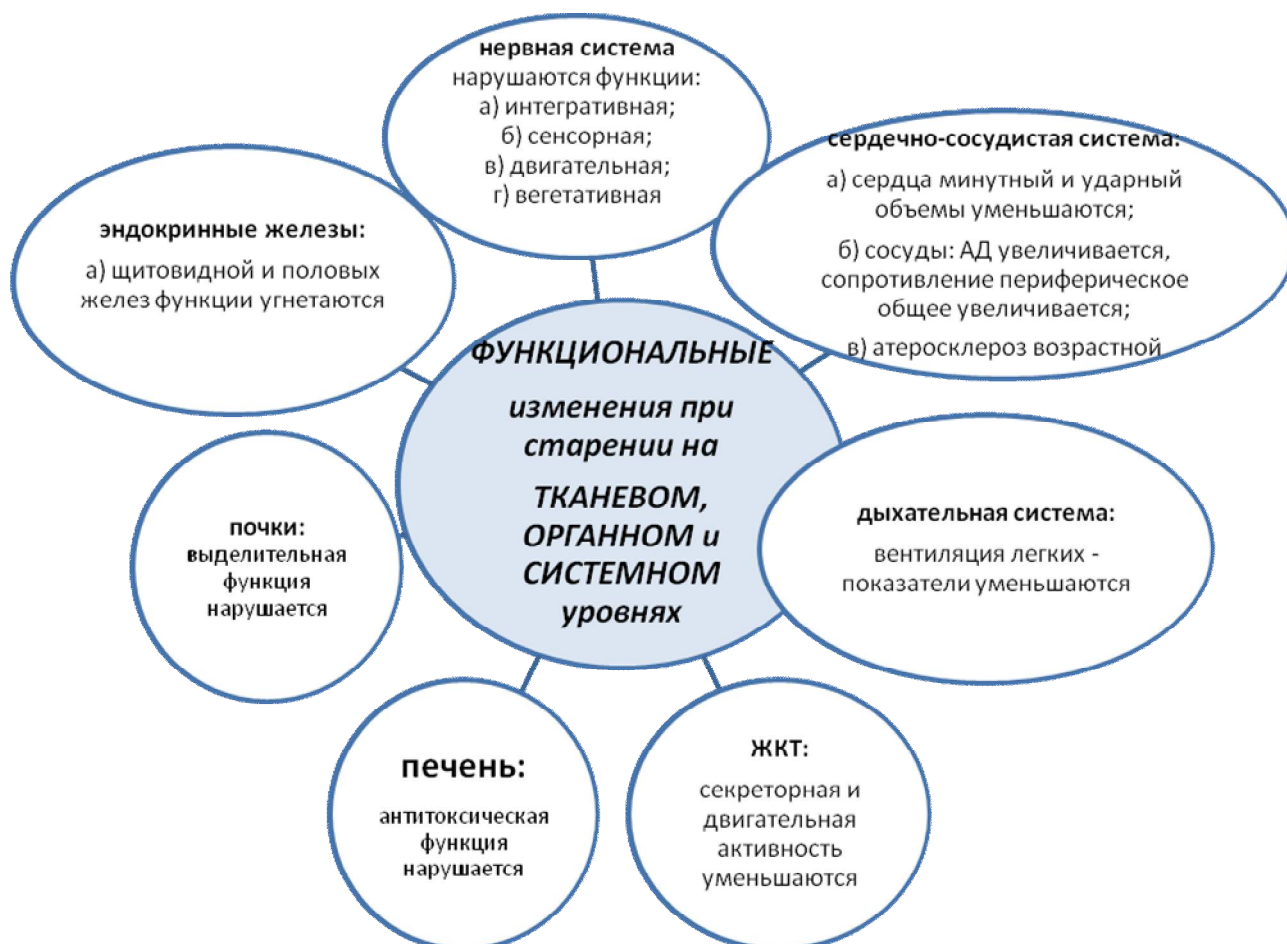


Рис. 2. Функциональные изменения при старении на тканевом и органном уровнях

В табл. 5 и на рис. 3 показаны изменения при старении на организменном уровне в целом.

Таблица 5

Изменения при старении на организменном уровне

Структурные проявления старения на ОРГАНИЗМЕННОМ уровне ↓ характерный вид «старого» человека			
КОЖА	ОСАНКА	МЫШЦЫ И ПОДКОЖНАЯ КЛЕТЧАТКА	СЕДИНА
1) тонкой становится 2) морщины 3) пигментные пятна	меняется	атрофируются	появляется



Рис. 3. Функциональные изменения при старении на организменном уровне

Чрезвычайно важное значение в возникновении вышеуказанных изменений имеют и биохимические проявления старения в клетках, тканях, структурах и крови, которые представлены в табл. 6.

Таблица 6

Изменения при старении на биохимическом уровне

БИОХИМИЧЕСКИЕ проявления старения				
в КЛЕТКАХ			в ТКАНЯХ и СТРУКТУРАХ	в КРОВИ
АТФ- и креатин-фосфата уменьшается; ; АТФаз активность угнетается	ОБРАЗУЮТСЯ и НАКАПЛИВАЮТСЯ а) вещества, несвойственные молодому организму (липофусцин, амилоид); б) аномальные белки, имеющие внутримолекулярные «сшивки»	ГЕНОМА функции нарушаются: а) транскрипционной б) дисрегуляция работы генов; в) мутации появляются	1) интенсивность ПОЛ – увеличивается; 2) энергетический обмен уменьшается: а) тканевое дыхание уменьшается; б) гликолиза активность увеличивается; 3) «старый коллаген» в соединительной ткани появляется (плохо растворимый и с многочисленными внутри- и межмолекулярными «сшивками»)	возрастают уровни: а) холестерина б) липопротеидов (очень низкой и низкой плотности);

Несомненно, для косметологов важно знать и механизмы, препятствующие старению (по В. В. Фролькису – «ВИТАУКТ»: от vita – жизнь, auctum – увеличивать); определенные направления медицины в этом аспекте представлены в табл. 7.

Направления медицины, изучающие геропротекцию

ГЕРОПРОТЕКЦИЯ – направления медицины, изучающие пути:		
УВЕЛИЧЕНИЯ продолжительности жизни	ЗАМЕДЛЕНИЯ темпов старения	ОТДАЛЕНИЯ сроков возникновения патологии, связанной с возрастом человека
Известными факторами продления жизни являются: диета, двигательная активность, антиоксиданты, но, продолжается поиск ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ функций многих других факторов		

Современной особенностью косметологического производства как раз и является учет новых достижений в медицинской науке, в том числе и в плане профилактики осложнений от применения косметологических средств. Одним из таких возможных осложнений может быть развитие тератогенных опухолей, что, к примеру, наблюдалось после применения кремов с ретиноидами для кожи беременными женщинами. В этой связи учитываются и важнейшие данные о возможной мутагенности тех или иных средств. В частности, учитываются и реакции со стороны специальных ГЕНОВ (антигенов, т. н. Главного Комплекса Гистосовместимости: МНС – Major Histocompatibility Complex, у человека – это HLA – Human Leukocyte Antigen). Эти гены (антигены) называют «группой белой крови» (по аналогии с группами красной крови) или же «иммунным паспортом» человека. В геноме человека HLA является наиболее сложной генетической структурой и уже описано около 240 локусов HLA-региона. В пределах каждого локуса имеется большое количество специфичностей HLA-генов (от 33 до 108), отличающихся между собой

по аминокислотным последовательностям. Их степень выраженности не постоянна и зависит от воздействия эндогенных факторов модификации иммунного ответа (цитокины, эйкозаноиды и др.). Т. е., чтобы не «вводили» в организм фирмы-производители, они не могут не учитывать реакцию генов гистосовместимости. Необходимо всегда помнить (это не означает – что всегда бояться) о мутагенности используемых средств – ведь эти «индуцированные» мутации могут быть и полезными. Вообще, под мутацией понимают внезапное (скачкообразное) изменение генетической информации. Большинство мутагенов вызывают как инактивирующее повреждение ДНК, так и собственно мутагенные повреждения (нарушают репликацию ДНК, но изменяют последовательность азотистых оснований в ее цепях). Естественно, что все клетки имеют механизмы антимутагенной защиты!!! Репарацию ДНК обеспечивают 7 ферментов (Атаман, 2010).



Рис. 4. Ферменты, обеспечивающие репарацию ДНК

К примеру, во время т. н. экзационной репарации последовательно происходит 4 этапа:

1-й этап: эндонуклеазы – «разрезают» цепь ДНК;

2-й этап: экзонуклеазы – «удаляют» (экзациа) поврежденный участок;

3-й этап: ДНК-полимеразы – «синтезируют» ДНК на интактной матрице;

4-й этап: лигазы – «сшивают».

Кроме мутагенности следует учитывать и тератогенность. Тератогенными являются те факторы внешней среды, которые, влияя на протяжении беременности, вызывают развитие врожденных дефектов (о чем говорилось выше).

Говоря о генетическом контроле процесса старения, следует учитывать и контроль продолжительности жизни как таковой – табл. 8.

Таблица 8

Виды старения

СТАРЕНИЕ		
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ (ускоренное) и РЕТАРДИРОВАННОЕ (замедленное)	ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ (как неизбежный биологический процесс) и ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ (из-за влияния патогенных факторов)	«молекулярное» «клеточное» «органное» «системное» «организменное»

Для человека генетически запрограммированная продолжительность жизни колеблется от 110 до 120 лет (в среднем – 115 лет!!!). Однако, среди различных 10 видов корреляционно влияющих факторов на продолжительность жизни (такие как: масса тела; двигательная активность; энергетические затраты и др.); следует отметить и СПОСОБНОСТЬ к РЕПАРАЦИИ ДНК!

Для процесса старения имеют значение такие аспекты как:

- 1) гетероХРОННОСТЬ – разное время возрастных изменений в разных тканях, органах и системах;
- 2) гетероТОПНОСТЬ – неодинаковая выраженность процесса старения в разных органах или структурах одного органа;
- 3) гетероКИНЕТИЧНОСТЬ – развитие возрастных изменений с разной скоростью;
- 4) гетероКАТЕФТЕНТНОСТЬ – разнонаправленность возрастных изменений (угнетение одних и активация других жизненно важных процессов в организме, который стареет).

Таким образом, на всех уровнях жизнедеятельности организма происходят процессы, так или иначе влияющие на его старение. Во второй части нашего сообщения конкретизация этих факторов будет представлена в отношении кожи.

Литература:

1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях / О. В. Атаман. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 512 с.
2. Губський Ю. І. Біологічна хімія. – Київ-Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 656 с.
3. Зорина А. Старение кожи и SPRS-терапия / А. Зорина, В. Зорин, В. Черкасов // Косметика&медицина. – 2011. – № 4. – С. 60-68.
4. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов α -липоевой кислоты (эспа-липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний / С. Ю. Калинченко, Л. О. Ворслов, И. А. Тюзиков, А. Ю. Тишова // Фарматека. – 2014. – № 6. – С. 45-56.
5. Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.

6. Папий Н. А. Медицинская косметология: Руководство для врачей / Н. А. Папий, Т. Н. Папий. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2008. – 512 с.

References:

1. Ataman O. V. (2010). *Patologichna fiziologija v zapytannjah i vidpovidjah*. Vinnitsa: Nova Knyga. [in Ukrainian].
2. Gubs'kyj Ju. I. (2007). *Biologichna himija*. Kyiv- Vinnitsa: Nova Knyga. [in Ukrainian].
3. Zorina A., Zorin V., Cherkasov V. (2011). *Starenie kozhi i SPRS-terapiya. Kosmetika&medicina*, 4, 60-68. [in Russian].
4. Kalinchenko S. Yu., Vorslov L. O., Tyuzikov I. A., Tishova A. Yu. (2014). *Okislitel'nyj stress kak prichina sistemnogo stareniya. Rol' preparatov α -lipoevoj kisloty (ehspa-lipon) v lechenii i profilaktike vozrast-associirovannyh zabolevanij. Farmateka*, 6, 45-56. [in Russian].
5. Paltsev M.A., Kvetnoy I.M. (2006). *Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii*. Moscow: Medicina. [in Russian].
6. Papij N. A., Papij T. N. (2008). *Medicinskaya kosmetologiya: Rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow: ООО Medicinskoe informacionnoe agentstvo. [in Russian].