Дата публикации: 01.12.2021
DOI: 10.51871/2588-0500_2021_05_04_23
УДК 612.79

ОСНОВНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВНЕШНЕГО И ВНУТРЕННЕГО СТАРЕНИЯ КОЖИ

Т.Т. Чибирова, Л.А. Мерденова
Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН», Владикавказ, Россия

Ключевые слова: старение кожи, старение дермы, атрофия дермы, коллаген, эстрогены, андрогены, оксидативный стресс.

Аннотация. Старение кожи – это многофакториальный процесс, который затрагивает все ее слои, характеризуется такими признаками, как морщины, потеря эластичности, дряблость и неровный рельеф и сопровождается фенотипическими изменениями в клетках кожи, структурными и функциональными изменениями компонентов внеклеточного матрикса (коллагена и эластина). Это естественный и необратимый процесс, который может протекать как в своем физиологическом, так и в ускоренном патологическом варианте. В статье проведен анализ зарубежных работ, отражающих вопросы влияния внешних и внутренних факторов на патофизиологические механизмы старения кожи. Поиск научных статей был выполнен по электронной базе данных PubMed по следующим основным ключевым словам: старение кожи, старение дермы, атрофия дермы, коллаген, эстрогены, андрогены, оксидативный стресс. Показано, что ведущая роль среди «внешних» факторов старения кожи принадлежит ультрафиолетовому излучению, которое запускает в клетках кожи оксидативный стресс, снижает адаптационный ресурс антиоксидантной защиты организма, что приводит к альтерации и нарушению механизмов репарации. Среди факторов «внутреннего» старения основная роль принадлежит гормональному дисбалансу. Понимание этих механизмов и разработка геропротекторных методов воздействия на важные патогенетические механизмы цепи возрастных изменений позволит замедлить процессы старения кожи, которые во многом определяют психоэмоциональное состояние человека.

MAIN PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF EXTERNAL AND INTERNAL SKIN AGING

T.T. Chibirova, L.A. Merdenova
Institute of Biomedical Investigations – the branch of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences,
Vladikavkaz, Russia

Keywords: skin aging, dermis aging, dermis atrophy, collagen, estrogens, androgens, oxidative stress.

Annotation. Aging of the skin is a multifactorial process that affects all its layers, is characterized by such signs as wrinkles, loss of elasticity, flabbiness and uneven relief and is accompanied by phenotypic changes in skin cells, structural and functional changes in the components of the extracellular matrix (collagen and elastin). This is a natural and irreversible process that can occur both in its physiological and in an accelerated pathological form. The article analyzes manuscripts reflecting the influence of external and internal factors on the pathophysiological mechanisms of skin aging. The PubMed database was analyzed for the following key words: skin aging, dermis aging, dermal atrophy, collagen, estrogens, androgens, oxidative stress. It has been shown that the leading role among the "external" factors of skin aging belongs to ultraviolet radiation, which causes oxidative stress in skin cells, reduces the adaptive resource of the organism's antioxidant system, which leads to alteration and disruption of repair mechanisms. Among the factors of "internal" aging, the main role belongs to endocrine system imbalance. Understanding these mechanisms and developing geroprotective methods of influencing important pathogenetic mechanisms of the chain of age-related changes will slow down the aging process of the skin, which largely determines the psychoemotional state of a person.

Введение. Старение – это динамический физиологический процесс, который характеризуется прогрессирующими возрастными изменениями метаболизма и физико-химических свойств клеток, ведущими к нарушению саморегуляции, регенерации и структурным изменениям функциональных тканей и органов [1-2]. Старение кожи – это многофакторный процесс, который затрагивает все слои кожи и нижележащих тканей. Обновление клеток в эпидермисе снижается, пролиферация кератиноцитов замедляется. Дермо-эпидермальные взаимодействия ослабляются, происходит атрофия дермы с уменьшением количества клеток, сосудов и изменения внеклеточного матрикса (ВКМ) (дезорганизация, фрагментация и сокращение коллагеновых волокон) [3]. Соотношение коллагена III и I типов увеличивается, что в значительной степени связано с потерей коллагена I типа [4]. По данным

S. Shuster, M. Black общее содержание коллагена на единицу площади поверхности кожи снижается примерно на 1% в год. Подкожно-жировая клетчатка также атрофируется (за счет механизмов старения, липолиза и висцерального перераспределения), что приводит к появлению морщин, дряблости и пигментных неровностей [5-6].

Возрастные изменения происходят под влиянием целого ряда внутренних и внешних факторов, и являются важной причиной многих инвазивных и неинвазивных процедур, направленных на улучшение эстетических характеристик кожи. Понимание изменений в коже, обусловленных старением, актуально для разработки методов торможения процесса и может способствовать оптимальным косметическим и функциональным результатам для пациентов [7-10].

Целью работы стал анализ научных источников, опубликованных в базе данных PubMed с 2011 по 2021 гг., посвященных изучению механизмов старения кожи под влиянием экзо- и эндогенных факторов.

Результаты исследования и их обсуждение. Описаны два основных механизма старения кожи: внутренний и внешний (рис.). Также существует вероятность «случайного» фактора – повреждение клеток в результате мутаций при осуществлении метаболических процессов из-за производства свободных радикалов. Внешние факторы старения – пребывание на солнце, загрязнение воздуха металлополютантами, никотиновая зависимость, злоупотребление алкоголем и неполноценное питание и др. К внутренним причинам относят структурные изменения, которые происходят в коже как естественное следствие биологических изменений с течением времени, и вызывают временную последовательность гистологических, физиологических и биохимических модификаций. Внутренние причины старения определяются наследственностью, интенсивностью обменных процессов и уровнем функционирования нервной, эндокринной и иммунной систем [11].

По данным Barja G. (2004), одним из механизмов старения является производство свободных радикалов, которое растет с возрастом, в то время как мощность эндогенных защитных механизмов, которые им противостоят, снижается, что приводит к прогрессирующему повреждению клеточных структур и, следовательно, к снижению репарации. Во время хронологического процесса старения свободные радикалы образуются естественным образом в результате нормального метаболизма человека, тогда как в процессе «внешнего» старения они производятся экзогенными факторами, такими как воздействие ультрафиолета, курение сигарет и потребление алкоголя.

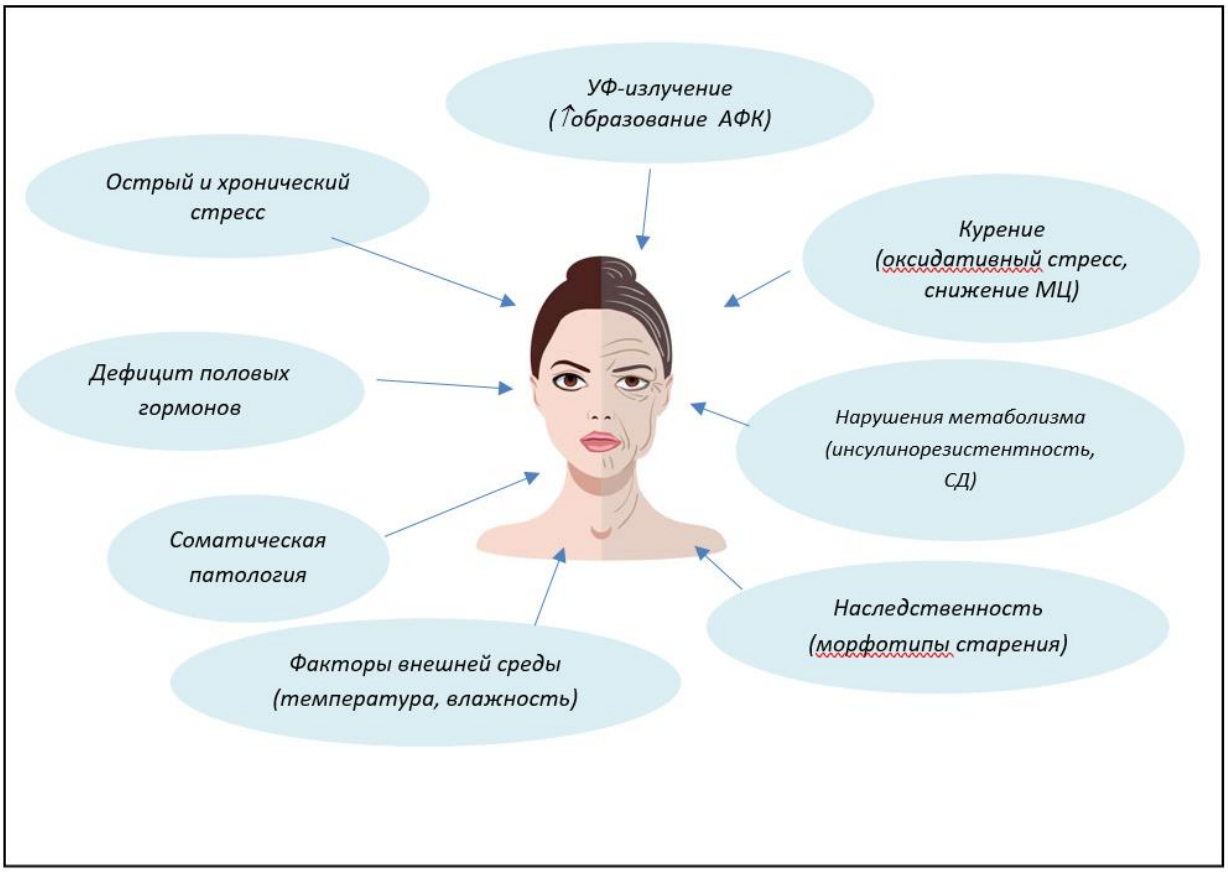


Рис. Внешние и внутренние факторы, влияющие на патофизиологические механизмы старения кожи

Примечание: СД – сахарный диабет, МЦ – микроциркуляция, АФК – активные формы кислорода

Старение дермы запускается повышенной активностью матриксных металлопротеиназ и нарушения передачи сигналов трансформирующего фактора роста-β, вызванной активными формами кислорода, образующимися во время старения. Уменьшение количества коллагена препятствует механическому взаимодействию между фибробластами и внеклеточным матриксом (ВКМ) и, как следствие, приводит к ухудшению функции фибробластов и дальнейшему снижению количества кожного коллагена. Другие компоненты ВКМ, включая эластичные волокна, гликозаминогликаны (ГАГ) и протеогликаны (ПГ), также меняются во время старения, что в конечном итоге приводит к снижению количества функциональных компонентов. Изменения уровней ГАГ и ПГ очень разнообразны, по данным литературы получены противоречивые результаты их участия в процессе старения. Снижение уровней функциональных компонентов дермы приводит к появлению клинических признаков старения, таких как морщины и снижение эластичности [12].

Ультрафиолетовое излучение. Генерация активных форм кислорода (АФК) под воздействием УФ-излучения является основным естественным механизмом преждевременного старения [13]. УФ может вызывать образование АФК, воздействуя на клеточные компоненты напрямую или с помощью механизмов фотосенсибилизации: активация каталазы и повышение синтеза синтазы оксида азота (NOS) – с одной стороны, снижение экспрессии протеинкиназы С (PKC) – с другой. Также УФ способен модифицировать ДНК и другие хромофоры, что приводит к повышению уровня АФК. При возникновении дисбаланса, связанного с превышением выработки АФК над антиоксидантными защитными механизмами организма, развивается окислительный стресс. Окислительный стресс вызывает альтерацию клеток (например, перекисное окисление липидов и фрагментацию ДНК), апоптоз и некроз клеток. Степень повышения уровня АФК варьирует в зависимости от внутриклеточного оксидантного статуса клетки, который имеет и генетическую составляющую. Таким образом реализуется УФ-индуцированная продукция АФК [14].

АФК индуцирует так же кожное воспаление, активируя сигнальную трансдукцию NF-κB. NF-κB – ключевой ядерный транскрипционный фактор, который играет регуляторную роль при реализации врожденного и приобретенного иммунитета, воспалительной реакции и прогрессии опухолей. Он отвечает за экспрессию в коже различных воспалительных цитокинов. Предотвращение каскада сигналов NF-κB является важной целью для подавления образования морщин на коже, индуцированного ультрафиолетом.

Здесь имеет значение состояние эволюционного защитного механизма – антиоксидантной системы (АОС), представленной совокупностью биохимических веществ, которые обеспечивают защиту от эндогенного и экзогенного окислительного стресса, удаляя свободные радикалы. К ним в первую очередь относят антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментативные антиоксидантные молекулы (витамин Е, витамин С, глутатион, убихинон). АОС подавляется УФ, так как при воздействии УФ повышается количество АФК и нарастает оксидативный стресс [15].

В ряде экспериментальных работ были показаны механизмы протекции клеток кожи неферментативными молекулами (Lephart E., 2009; Martini, 2004). В фибробластах кожи человека антиоксидантный эффект литоспермата магния В (ЛМВ) обусловлен непосредственным удалением АФК и ингибирующим действием на NF-κB-зависимые гены воспаления. ЛМВ ингибирует экспрессию и активность NF-κB и AP-1-зависимых металлопротеиназ (ММП) путем регулирования производства АФК и

сигнального пути MARK. Таким образом, обращая вспять снижение уровня проколлагена в коже, связанное с возрастом и УФ-излучением, ЛМВ может иметь потенциальную роль в борьбе с морщинами и старением через ингибирование активности NF-κB и AP-1-зависимых ММП. Кроме того, ЛМВ значительно снижал экспрессию генов COX-2 и iNOS (NF-κB-зависимые гены) в эксперименте NF-κB играет важную роль в экспрессии COX2 и iNOS в коже мыши благодаря фосфорилированию MARK. Кроме того, микоспориноподобные аминокислоты (MAA), выделенные из Porphyratenera, ингибируют транскрипционный фактор NF-κB и снижают экспрессию ММП-1, ММП-3 и TNF-α посредством NF-κB и сигнального пути MARK. MAA подавляли экспрессию ММП, индуцированную УФ, путем блокирования сигнального пути MAPK, таким образом снижая регуляцию активности ММП при фотостарении кожи, вызванном ультрафиолетовым излучением [16].

Гормональный дисбаланс. Одной из основных причин «внутреннего» старения становится изменение гормонального статуса человека, в частности менопауза, которая у женщин сопровождается дефицитом эстрогена (Э). Эстрогены значительно модулируют физиологию кожи, воздействуя на кератиноциты, фибробласты, меланоциты, волосяные фолликулы и сальные железы, улучшают ангиогенез, заживление ран и иммунные реакции. В ранних исследованиях Ashcroft D.M., LiWanPo A., Griffiths C.E. (1997) было доказано, что Э удерживают и восстанавливают влажность кожи за счет стимуляции секреции кожного сала, регулируя экспрессию рецепторов инсулиноподобных факторов роста и увеличения их производства в фибробластах, что, в свою очередь, индуцирует липогенез в себоцитах человека и приводит к удержанию влаги.

Эстроген – основная сигнальная молекула в женском организме, его производство регулируется экспрессией гена ароматазы (CYP19A1) из участков яичников и периферических тканей. Химические сигналы эстрогена передаются через классические ядерные гормональные рецепторы эстрогена (ER) альфа и бета и быстродействующий G-связанный мембранный рецептор эстрогена. Уровень эстрогена достигает пика в середине и конце 20-летнего возраста у женщин, снижается на 50% к 50-летнему возрасту [17-18]. После менопаузы в яичниках происходит снижение уровня 17β-эстрадиола, что приводит к резкому ухудшению здоровья и благополучия кожи: потеря коллагена, эластина, функции фибробластов, снижение васкуляризации, повышение активности ММП, снижение работы АОС. Все это приводит к клеточной и внеклеточной деградации, к сухости, морщинам, атрофии, нарушению заживления ран, снижению барьерной функции и

антиоксидантной способности, физически – к снижению привлекательности и психологического здоровья [19].

Кожа и ее придатки в значительной степени подвержены и влиянию андрогенов (А), которые модулируют толщину эпидермиса и дермы. Возрастное снижение циркулирующих андрогенов меняет не только морфологию, но и ключевые функции кожи, такие как гомеостаз эпидермального барьера, заживление ран, рост и дифференцировка волос.

Андрогены делят на две категории: надпочечниковые андрогены (андростендион, 11b-гидроксиандростендион, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), дегидроэпиандростерон (ДГЭА)) и гонадальные андрогены (тестостерон). Прямая биологическая активность надпочечниковых андрогенов на кожу минимальна, они функционируют как предшественники для периферического преобразования в активные андрогенные гормоны тестостерон и 5α-дигидротестостерон (5α-ДГТ).

У мужчин с нормальной половой функцией преобразование андростендиона надпочечниками в тестостерон составляет менее 5% от уровня производства этого гормона, и поэтому его физиологический эффект мал. У женщин надпочечники вносят существенный вклад в общее производство андрогенов за счет периферического преобразования андростендиона. В фолликулярной фазе менструального цикла, предшественники надпочечников составляют две трети выработки тестостерона и половину выработки 5α-ДГТ. В середине цикла вклад яичников увеличивается, и на долю надпочечниковых предшественников приходится только 40% выработки тестостерона.

Эффекты тестостерона и 5α-ДГТ опосредуются через связывание с одноядерным андрогенным рецептором (АР). Большинство клеток кожи экспрессируют АР, такие как эпидермальные и фолликулярные кератиноциты, себоциты, клетки потовых желез, дермальные сосочковые клетки, дермальные фибробласты, эндотелиальные клетки и генитальные меланоциты.

ДГЭА связан с процессом старения кожи через регуляцию производства и деградации внеклеточного матрикса. Дефицит ДГЭА снижает синтез проколлагена, способствует деградации коллагена путем уменьшения синтеза ММП и коллагеназы, увеличения тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1 (ТИМП-1) и стромелизина-1 в фибробластах [20].

Заключение. Таким образом, на основании данных современной литературы, посвященных механизмам старения кожи, можно сделать вывод, что ведущая роль среди «внешних» факторов старения кожи принадлежит ультрафиолетовому излучению, которое запускает в клетках кожи оксидативный стресс, снижает адаптационный ресурс антиоксидантной

защиты организма, что приводит к альтерации и нарушению механизмов репарации. Среди факторов «внутреннего» старения основная роль принадлежит гормональному дисбалансу. Понимание этих механизмов и разработка геропротекторных методов воздействия на важные патогенетические механизмы цепи возрастных изменений позволит замедлить процессы старения кожи, которые во многом определяют психоэмоциональное состояние человека.

Список литературы

1. Dziechciaż M. Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging / M. Dziechciaż, R. Filip // Ann. Agric. Environ. Med. – 2014. – Vol. 21. – № 4. – P. 835-838. DOI: 10.5604/12321966.1129943.

2. Zhang S. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside / S. Zhang, E. Duan // Cell Transplant. – 2018. – Vol. 27. – № 5. – P. 729-738. DOI: doi.org/10.1177/0963689717725755.

3. Boismal F. Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies / F. Boismal, K. Serror, G. Dobos, E. Zuelgaray // Med Sci. –2020. – Vol. 36. – №12. – P. 1163-1172. DOI: 10.1051/medsci/2020232.

4. Ganceviciene R. Skin anti-aging strategies / R. Ganceviciene, A.I. Liakou, A. Theodoridis, E. Makrantonaki // Dermatoendocrinol. – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 308-319. DOI: 10.4161/derm.22804.

5. Blume-Peytavi U. Age-Associated Skin Conditions and Diseases: Current Perspectives and Future Options / U. Blume-Peytavi, J. Kottner, W. Sterry, M.W. Hodin, T.W. Griffiths, R.E.B. Watson, R.J. Hay, C.E.M. Griffiths // Gerontologist. – 2016. – Vol. 56. – P. 230-242. DOI: 10.1093/geront/gnw003.

6. Park D. Extracellular matrix anisotropy is determined by TFAP2C-dependent regulation of cell collisions / D. Park, E. Wershof, S. Boeing, A. Labernadie, R.P. Jenkins, S. George, X. Trepat , P.A. Bates, E. Sahai // Nat Mater. –2020. – Vol. 19. – P. 227-238.

7. Khavkin J. Aging skin: histology, physiology, and pathology / J. Khavkin, D.A.F. Ellis // Facial plastic surgery clinics of North America. – 2011. – Vol. 19. – № 2. – P. 229-234. DOI: 10.1016/j.fsc.2011.04.003.

8. Jin T. Collagen matrix stiffness influences fibroblast contraction force / T. Jin, L. Li, R. Siow, K. Liu // Biomed PhysEng Express. – 2016. DOI: 10.1088/2057-1976/2/4/047002.

9. Ozcelikkale A. Effects of dynamic matrix remodelling on en massemigration of fibroblasts on collagen matrices / A. Ozcelikkale, J.C. Dutton, F. Grinnell, B. Han // JR Soc Interface. – 2017. – Vol. 14. – № 135. DOI: 10.1098/rsif.2017.0287.

10. Trojahn C. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena / C. Trojahn, G. Dobos, A. Lichterfeld, U. Blume-Peytavi, J. Kottner // Biomed Res Int. – 2015. – № 318586. DOI:10.1155/2015/318586.

11. Gabriel Clatici V. The Specific Contributions of Seven Factors Involved in Health and Beauty / V. Gabriel Clatici, D. Racoceanu, C. Dalle, C. Voicu, L. Tomas-Aragones, S.E. Marron, U. Wollina, S. Fica // Maedica (Bucur). – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. 191-201.

12. Shin J. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches / J. Shin, S. Kwon, J. Choi, J. Na, C. Huh, H. Choi, K. Park // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20. – № 9. – P. 2126. DOI: 10.3390/ijms20092126.

13. Grandahl K. Photoaging and actinic keratosis in Danish outdoor and indoor workers / K. Grandahl, J. Olsen, K. Engelund Friis, O. Steen Mortensen, K. Sophie Ibler // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2019. – Vol. 35. – № 4. – P. 201-207. DOI: 10.1111/phpp.12451.

14. Jager T. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species / T. Jager, A. Cockrell, S. Plessis // Adv Exp Med Biol. – 2017. – Vol. 996. – P. 15-23. DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5_2.

15. Ling Tan B.L. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases / B.L. Tan, M.E. Norhaizan, W.P.P. Liew, H. Rahman // Front Pharmacol. – 2018. – Vol. 9. – № 1162. DOI: 10.3389/fphar.2018.01162.

16. Wang Y. NF-κB signaling in skin aging / Y. Wang, L. Wang, X. Wen, D.Hao, N. Zhang, G. He, X. Jiang // Mech Ageing Dev. – 2019. – Vol. 184. – № 111160. DOI: 10.1016/j.mad.2019.111160.

17. Lephart E.D. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women / E.D. Lephart // Cosmet Dermatol. – 2018. – Vol. 17. – №3. – P. 282-288. DOI: 10.1111/jocd.12508.

18. Lephart E.D. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin / E.D. Lephart, F. Naftolin // Dermatol Ther (Heidelb). – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 53-69. DOI: 10.1007/s13555-020-00468-7.

19. Patel S. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it / S. Patel, A. Homaei, A. ButchiRaju, B. RanjanMeher // Biomed Pharmacother. – 2018. – Vol. 102. – P. 403-411. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.078.

20. Makrantonaki E. Identification of Biomarkers of Human Skin Ageing in Both Genders. WntSignalling – A Label of Skin Ageing? / E. Makrantonaki, T.C Brink, V. Zampeli, R. Mohsen Elewa, B. Mlody, A. M Hossini, B. Hermes, U. Krause, J. Knolle, M. Abdallah, J. Adjaye, C.C. Zouboulis // PLoS ONE. – Vol. 7. – № 11. – P. e50393. DOI: 10.1371/journal.pone.005039.

Сведения об авторах: Тамара Тамерлановна Чибирова – младший научный сотрудник ИБМИ ВНЦ РАН, Владикавказ, e-mail: tamaramerdenova@mail.ru; **Лариса Ахсарбековна Мерденова** – младший научный сотрудник ИБМИ ВНЦ РАН, Владикавказ, e-mail: merdenova@yandex.ru.

Information about the authors: Tamara Tamerlanova Chibirova – Junior Researcher of the Institute of Biomedical Investigations – the branch of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, e-mail: tamaramerdenova@mail.ru; **Larisa Akhsarbekovna Merdenova –** Junior Researcher of the Institute of Biomedical Investigations – the branch of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, e-mail: merdenova@yandex.ru.