

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

**Մաշկի ժամանակագրական ծերացման
և լուսածերացման կառուցվածքագործառնության
ու մոլեկուլային առանձնահատկությունները**

**Խ.Մ. Խաչիկյան, Հ.Ղ. Ազարյան, Գ.Ա. Հարությունյան,
Ա.Պ. Թոփչյան**

*Երևանի Մ.Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
մաշկաբանության և սեռավարակաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. մաշկի ժամանակագրական ծերացում, մաշկի լուսածերացում, տելոմերներ, P53-սպիտակուց, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաներ, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաների ինհիբիտորներ, միկրոՌՆԹ, օքսիդատիվ սթրես

Ներածություն

Գեղաբանական-գեղարարական բժշկությունն ինքնուրույն գիտական դիսցիպլին է, ժամանակակից բժշկագիտության բարձր սոցիալական պահանջվածության, բարձրտեխնոլոգիական և բուռն զարգացող ճյուղերից մեկը, որի հիմնական խնդիրը մաշկի տարիքային հետաճական բնական (ժամանակագրական ծերացում) և արքելերատիվ (լուսածերացում, ակտինիկ լուսավնասում) փոփոխությունների դեմ պայքարն է, մարդու արտաքին տեսքի (գեղեցկություն, համաչափություն) բարելավումը և կյանքի որակի փոփոխությունը [1, 15, 16, 40, 43, 46]:

Չնայած բնագավառի նկատելի առաջընթացին՝ ախտորոշիչ մեթոդները (գննում, շոշափում, ժամանակագրական ծերացման և լուսածերացման փուլերի որոշման նպատակով կիրառվող այսպես կոչված վիզուալ սանդղակներ են) սուբյեկտիվ են, ապացուցողականությունից դուրս, հնամենի: Ախտաձևաբանական մեթոդը (ոսկե ստանդարտ) հազվադեպ է կիրառվում (ներխուժական է, վնասվածքային, խնդրահարույց, հղի իրավաբանական և գեղագիտական հետևանքներով):

Հիվանդների սպասելիքների և բավարարվածության աստիճանի բարձրացման, բժշկական օգնության որակի բարելավման նպատակով մաշկի հետաճական գործընթացների ախտորոշման, բուժման և կանխարգելման մեթոդները շարունակում են կատարելագործվել: Ցիտոգենետիկայի, կենսաքիմիայի, կենսաֆիզիկայի հիմնարար հետազոտությունների արդյունքում մշակվում են ախտորոշման նոր, օբյեկտիվ, բարձր տեղեկատվական մեթոդներ և մաշկի երիտասարդացման կանխատեսելի արդյունք ապահովող նվազներխուժական տեխնոլոգիաներ: Ստեղծվում է բուժախտորոշիչ գործընթացի արդյունավետության գնահատման ցուցանիշների ապացուցողական բազա: Մշակվում են նոր, օբյեկտիվ, բուժման ֆիզիոլոգիական, ախտաձագումնաբանորեն առավել հիմնավորված մեթոդներ (նորաստեղծ, հեղինակային քայլերի ալգորիթմ) և մեթոդիկաներ (արդեն իսկ կիրառվող քայլերի ալգորիթմ), [1, 6, 8, 28, 46]:

Մաշկի ծերացումը

Մաշկի ծերացումն օրգանիզմի ընդհանուր կենսաբանական ծերացման մի մասն է (բնական, հարաձուռն, նվազ ուսումնասիրված), երբ օրգանիզմի կենսաբանական հնարավորություններն աստիճանաբար և անդառնալիորեն սահմանափակվում են: Այն պայմանավորված է բազմաթիվ ներծին (էնդոկրին, իմունաբանական, հոգեկան ախտաբանություն, հոգեբանական ծանրաբեռնվածություն ևն) և արտածին (մասնագիտական վնասակար գործոններ, ալկոհոլիզմ, նիկոտինիզմ, կլիմայական անբարենպաստ գործոններ, հավելյուրդային ճառագայթում, այրվածքներ, մաշկի անբավարար խնամք և այլն) գործոնների կոմբոյնատիվ ազդեցությամբ (ծերացման միջավայրային տեսություն), [15, 16, 40, 43]:

Մաշկի ժամանակագրական ծերացում

Մաշկի ժամանակագրական ծերացումը (ՄԺԾ, ֆիզիոլոգիական ծերացում, ներքին ծերացում, բովանդակային ծերացում, intrinsic aging) գերազանցապես պայմանավորված է ծագումնաբանական և նյութափոխանակային գործոններով: ՄԺԾ-ի ախտանիշներն առավել ակնառու են հատկապես մաշկի փակ (լուսապաշտպանված) տեղամասերում (օրինակ՝ բազուկների ծալիչ մակերեսներին), [7, 23, 54]:

Հյուսվածքաբանորեն ՄԺԾ-ն դրսևորվում է (բջջային ծերացման հյուսվածքաբանական մոդել) վերնամաշկի նեղացումով և ըստ այդմ՝ վերնամաշկի և բուն մաշկի միջև շփման մակերեսի փոքրացումով ու

վերնամաշկի սնուցման մակերեսի փոքրացումով: Այս ամենի հետևանքով վերնամաշկի հիմքային բջիջների (կերատինոցիտներ, մելանոցիտներ) և բուն մաշկի թելքային բջիջների (ֆիբրոբլաստներ) պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը նվազում է: Միաժամանակ արտահայտչականանում է մաշկի ծերացման մարկերը (b-գալակտոզիդազան), կազմալուծվում են կոլագենային և էլաստինային թելքային կառույցները («TGF-β)/Smad-2» փոխհարաբերության խախտման և շարակցական հյուսվածքի աճի գործոնի նվազման հետևանքով, տեղումն ապատասխան գլուխը, ինչպես նաև օլիգոսախարիդները (ապահոլում են մաշկի ջրապաշտպան գործառույթը), [23, 33]:

Մաշկի լուսաձերացում

Լուսաձերացումը (ԼԾ, արտաքին ձերացում, երևութային ձերացում, extrinsic aging) պայմանավորված է գերազանցապես մաշկի հավելուրդային ճառագայթամբ (օրինակ՝ դեմքի մաշկի ձերացումն ավելի քան 80%-ով պայմանավորված է ԱՄՃ-ներով): ԼԾ-ի ախտանիշներն առավել ակնառու են մաշկի բաց (լուսանպաշտպան) տեղամասերում (դեմքին, վզին, պարանոցին, ձեռքերի թիկնային մակերեսներին, նախաբազուկներին և այլն): Ի տարբերություն ՄԺԾ-ի՝ ԼԾ-ն զարգանում է առաջանցիկ տեմպերով (ըստ էության՝ վաղաժամ ձերացում), [7, 51]:

Ի տարբերություն ՄԺԾ-ի՝ ԼԾ-ի դեպքում վերնամաշկը հաստանում է: Բանն այն է, որ կորնեոցիտների դեմոնստրացիոն կապերը չեն քայքայվում, կորնեոցիտները մնում են միմյանց սոսնձված ու չեն տարանջատվում, եղջերաշերտը չի շերտազատվում, ու վերնամաշկն այդպիսով հաստանում է:

Խախտվում է բջիջների տարբերակման գործընթացը, քանի որ եղջերաշերտի բջիջների կառուցվածքային անլուծելի սպիտակուցներից ինվոյուկրինը (բջիջների տարբերակման մարկեր) արտահայտչականանում է, բջիջների տարբերակումը՝ ուժգնանում [54]:

Խախտվում է բջիջների պրոլիֆերատիվ գործընթացը, քանի որ վերնամաշկի հիմքային շերտի բջիջների մակերեսային b1-ինտեգրինի (վերնամաշկի ցողունային բջիջների մարկեր) արտահայտչականությունը նվազում է:

Կերատինոցիտների I և VII տեսակի կոլագենների (դերմոէպիդերմալ միավորման խարիսխային ֆիբրիլներ) արտահայտչականությունը նվազում է: Վերնամաշկի ու բուն մաշկի միջև կապերի թուլացումը հանգեցնում է կնճիռների առաջացման [12]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ էլաստինի արտահայտչականությունն աճում է շուրջ 4 անգամ: Բուն մաշկում ի հայտ են գալիս էլաստինային

ոչ նորմալ թելքային կառույցներ (ի վերջո ձևավորվում է արևային էլաստոզ): Հետագայում էլաստոլիզի հետևանքով պրոտեազաները քայքայում են էլաստինը : ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ տրոպոէլաստինի մոլեկուլները դառնում են շատ զգայուն ֆերմենտային քայքայման նկատմամբ, և հեշտանում է էլաստինի տարիքային դեգրադացիան, այսինքն՝ քայքայումը [10, 26, 32]:

Եթե ՄԺԾ-ն գերազանցապես ժամանակային գործընթաց է, ապա ԼԾ-ն գերազանցապես կախված է մաշկի հավելուրդային ճառագայթման ուժգնությունից, երկարատևությունից, մաշկի լուսաստեսակից և այլն (ուղղորդված ախտաձագումնաբանական ազդեցություն, արևադարձային կամ մերձարևադարձային երկրներում ապրող կամ բաց երկնքի տակ աշխատող և կամ մաշկի I և II լուսաստեսակի մաշկ ունեցող անձանց շրջանում ԼԾ-ն առավել ուժգնորեն է արտահայտվում):

ԼԾ-ի դեպքում անդրմանուշակագույն ճառագայթները (ԱՄՃ) վնասում են քրոմոսոմային տեղումներները, արագացնում են նրանց կարճացման գործընթացը, մակածում թթվածնային պայթյունի ռեակցիաներ, որի հետևանքով օրգանիզմը ողողվում է ազատ ռադիկալներով՝ համապատասխան հետևաբանությամբ (վնասվում են բջիջների թաղանթների կառուցվածքային լիպիդները, սպիտակուցները, գլիկոպրոտեիդները, խթանվում են ծերացման, կանցերոգենեզի, բորբոքման, աթերոգենեզի, օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման գործընթացները և այլն), [24, 36, 48]:

Չնայած ՄԺԾ-ն և ԼԾ-ն կլինիկորեն տարբեր են, այդուամենայնիվ նրանց բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմները համանման են [15, 43, 52]:

ԼԾ-ի դեպքում, ՄԺԾ-ի բուն գործընթացից զատ, մաշկի բաց տեղամասերը ենթարկվում են ԱՄՃ-ների լրացուցիչ ազդեցության (ԼԾ-ն ավելին է, քան ՄԺԾ-ն, քանի որ զարգանում է առնվազն մեկ լրացուցիչ գործոնի՝ ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ, ԼԾ-ն առաջանցիկ տեմպեր է հաղորդում ՄԺԾ-ին, արագացնում է այն, արսելերատիվ լուսածերացում): Մաշկի հետաճական փոփոխություններն առաջանում և զարգանում են աստիճանաբար՝ սկզբնական շրջանում թիրախավորելով դեմքի վերին, ապա նաև ստորին կեսը: Նախնառաջ ձևավորվում են միջինքային (18-30 տարեկանում), ապա շուրջակնային կնճիռները (25-35 տարեկանում), հետո՝ սագաթաթիկները և գերզունակային բծերը (40 տարեկանում), ավելի ուշ՝ շուրջշրթունքային կնճիռները և ակոսները (40-50 տարեկանում), ի վերջո աղավաղվում է դեմքի օվալը (50-60 տարեկանում), [1, 22]:

Մաշկի լուսաձերացման ախտաձագումը (մաշկի ձերացման մոլեկուլային մեխանիզմները)

ՄԺԾ-ի և ԼԾ-ի բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմները համաձայն են: Դրանց բացահայտումը հնարավորություն է ընձեռել մշակելու հակատարիքային բուժման և ԱՄՃ-ների բացասական ազդեցությունը չեղարկող կանխարգելիչ նոր և արդյունավետ մարտավարություններ ու ռազմավարություններ [2, 3, 7, 9, 15, 25, 29, 33, 43]:

Ստորև ներկայացված են ԱՄՃ-ների կողմից մաշկի վնասման կարևորագույն մոլեկուլային մեխանիզմները :

Տելոմերների դերը (ձերացման ծագումնաբանական տեսություն)

Ըստ մաշկի ձերացման ծագումնաբանական տեսության՝ բջջային ձերությունն ի սկզբանե կանխորոշված է տելոմերների (քրոմոսոմների ծայրային կրկնվող նուկլեոտիդային հաջորդականություններ, որոնք պահպանում են քրոմոսոմները կազմալուծումից և ոչ նորմալ ռեկոմբինացիաներից, հակակազմալուծական և հակաուռուցքային ազդեցությունից) ժամանակագրական փոփոխություններով: Բջջի յուրաքանչյուր կիսումից հետո տելոմերներն աստիճանաբար կարճանում են, որը հանգեցնում է ապոպտոզի խթանման և ուստի բջջիների միտոտիկ ներուժի սահմանափակման, բջջիների ձերացման (տելոմերների երկարությունը ձերության գործընթացի հետ զուգորդված ժառանգական հատկանիշ է): Այս գործընթացում կարևորվում է տելոմերազա ֆերմենտի դերը, որը խոչընդոտում և հետաձգում է ձերացումը [19, 24, 35, 48, 54]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ ակտիվանում են ԼԳՌ-ները, որը հանգեցնում է տելոմերների մուտացիաների, ուստի բջջիների ձերացման և մահվան [54]:

ԴՆԹ-ի վնասման դերը

Հավելյալային ԱՄՃ-ների շարունակական ազդեցությամբ մակածվում են ֆոտոքիմիական ռեակցիաներ (ճառագայթների էներգիան կլանվում է ԴՆԹ-ի ազոտային հիմքերի՝ քրոմոֆորների կողմից), վնասվում է բջջիների գենոմային ԴՆԹ-ն (ԴՆԹ-ի մոլեկուլում պիրիմիդինային և ցիկլոբուրանային դիմերների, ինչպես նաև այլ ֆոտոպրոդուկտների, օրինակ՝ ֆոտոպիրիմիդինների ֆոտոհիդրատների, թիմինային գլիկոլների առաջացում), խախտվում է վերջինիս ռեպլիկա-

ցիան, և տարբեր, այս համատեքստում նշանակալի սպիտակուցների (օրինակ՝ p53) մուտացիաներ են առաջանում (բջջիների ճակատագիրը պայմանավորված է բջջիների ԴՆԹ-ի վնասման աստիճանով և առանձնահատկություններով), [13, 41, 49]:

P53-սպիտակուցի դերը

Ուռուցքների աճը կասեցնող, պրոապոպտոզային (ապոպտոզի գեն-ինդուկտոր), բազմագործառության p53-սպիտակուցի դերը մաշկի նորմալ և ուռուցքային բջջիներում դժվար է գերազնահատել («գենոմի պահպանը»): Այն ցիտոպրոտեկտիվ ազդեցություն է ցուցաբերում (պաշտպանում է բջջիները ԱՄՃ-ներից), կանոնակարգում է բջջային կենսաշրջանը, բջջիների տարբերակման, իմուն, ծերացման, աուտոֆագիայի, ԴՆԹ-ի վերականգնման գործընթացները, նյութափոխանակությունը և այլն [14, 27]:

Հավելյալային ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ վնասվում է մաշկի բջջիների գենոմային ԴՆԹ-ն, որի հետևանքով ակտիվանում են p53-սպիտակուցները՝ թողարկելով վնասված բջջիների ապոպտոզի՝ այսպես կոչված համապարփակ կասպազային մեխանիզմները (նրանց ոչնչացման և էլիմինացիայի նպատակով): Սակայն բջջիների մի փոքրիկ, սակայն կանցերոգենեզի մեծ ներուժով օժտված խումբ խուսանավում է այդ ազդեցությունից (ապոպտոզի չի ենթարկվում) ու դուրս է գալիս հսկողությունից՝ չարորակացման մեծ վտանգ ներկայացնելով օրգանիզմի համար [4, 14, 27]:

Տարիքի հետ (ԱՄՃ-ների կրիտիկական զանգվածի ձևավորում) ապոպտոզը կանոնակարգող սպիտակուցների (պրոապոպտոզային և հակաապոպտոզային) հաշվեկշիռը խախտվում է հոգուտ հակաապոպտոզայինի: Ավելին, p53-սպիտակուցը մուտացվում է (կիսատրոհման երկարատև շրջան, մեծ քանակներով կուտակում, ապոպտոզի մակաձման գործառույթի կորուստ), նրա հակաուռուցքային ազդեցությունը նվազում է, ուստի կանցերոգենեզը խթանվում է [4, 5, 20, 50]:

Բջջային սպիտակուցների կազմալուծման դերը

ԱՄՃ-ները հանգեցնում են օքսիդատիվ սթրեսի, որի հետևանքով բջջային սպիտակուցները (լիզին, արգինին, պրովին և այլ ամինաթթուներ) մոդիֆիկացվում են (ձևավորվում են ալդեհիդներ, կետոններ, կազմալուծվում են կոլագենային և էլաստինային թելքային կառույցները): Առավել լուսաօքսիդացվում և կազմալուծվում են բուն մաշկի միջբջջային մատրիքսի սպիտակուցները (մատրիքսային մետալոպ-

րոտեինազաների, պրոտեասոմային պեպտիդազաների ազդեցությամբ և այլ մեխանիզմներով), [5, 11, 37, 47]:

Մատրիքսային մետալոպրոտեինազաների և մատրիքսային մետալոպրոտեինազաների էնդոգեն ինհիբիտորների դերը

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները (ՄՄՊ, ներքջային, թաղանթակապակցյալ, ցինկ պարունակող էնդոպեպտիդազներ, ախտորոշիչ և կանխատեսային կենսամարկերներ են) գերարտահայտչականանում են: Նրանք կազմալուծում են արտաբջջային (բունմաշկային) մատրիքսի սպիտակուցները (կոլագեն, էլաստին, լամինին, ֆիբրոնեկտին և այլն): Մակայն նրանց ազդեցությունը միարժեք չէ, օրինակ՝ ՄՄՊ-1-ը (կոլագենազ-1) կազմալուծում է I, II և III տեսակի, ՄՄՊ-8-ը (կոլագենազ-2, հատկապես սուր վիճակներում)՝ I, II, III, V, VII, VIII և X տեսակի և ՄՄՊ-9-ը (ժելատինազ)՝ IV և V տեսակի կոլագենային սպիտակուցները և այլն [5, 25, 31, 34, 37, 39, 41]:

Այսպիսով, ՄՄՊ-ների գերարտահայտչականացումը հանգեցնում է արտաբջջային մատրիքսի քայքայման, որը վաղաժամ ծերացման (կնճիռների ձևավորում) ձևաբանական հիմքն է, ավելին՝ լուսառուոցքածնության (ֆոտոկարցինոգենեզ) առաջին շրջանը [31, 37]:

ՄՄՊ-ների գործունեությունը կարգավորվում է բազմաթիվ մեխանիզմներով: Այս հարցում կարևոր դեր ունեն ՄՄՊ-ների հյուսվածքային ինհիբիտորները (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1, -2, -3 և -4, ՄՄՊ-ՀԻ), որոնք պատասխանատու են ոչ միայն ՄՄՊ-ների ակտիվության ճնշման (ցինկի հետ կապվելու մեխանիզմով), այլև ապոպտոզի խթանման, բջիջների պրոլիֆերատիվ ակտիվության ճնշման (հակառուոցքային ազդեցություն ունեն), անգիոգենեզի, մետաստազների առաջացման և մի շարք այլ գործառնություններում [37]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ ՄՄՊ-ները գերարտահայտչականանում են, իսկ ՄՄՊ-ՀԻ-ները՝ ընկճվում (խախտվում է հաշվեկշիռը ՄՄՊ-ների ակտիվացման և ճնշման միջև):

Այսպիսով, լուսածերացման գործընթացը պայմանավորված է ՄՄՊ-ների գերարտահայտչականության և ՄՄՊ-ՀԻ-ների թերարտահայտչականության հետևանքով տեղի ունեցող բունմաշկային մատրիքսային սպիտակուցների կազմալուծումով [14, 24, 31]:

ԱՃի ձևափոխող գործոնի և Smad-2 գործոնի դերը

Մաշկում ֆիբրոբլաստները (կոլագեն արտադրող հիմնական բջիջները) I տեսակի պրոկոլագենի արտադրությունը կանոնակարգում են աճի ձևափոխող b գործոնի (TGF-b) և Smad-2 գործոնի (TGF-b-ի ընկալիչների համար ազդանշանի գլխավոր փոխարկիչը) շնորհիվ («TGF-β)/Smad-2» ախտաբանական ուղի), [30, 38]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ «TGF-β)/Smad-2» փոխհարաբերությունը խախտվում է TGF-b II տեսակի ընկալիչների (TGF-b-II-R) ընկճման ճանապարհով (նվազում է ԱՄՃ-ի ազդեցության պերսիստենտ կենսամարկերներ՝ աճի ձևափոխող գործոնի և Smad-2 գործոնի արտահայտականությունը), որն իր հերթին հանգեցնում է կոլագենի արտադրության նվազման և լուսաձերագման կլինիկական նշանների ի հայտ գալուն [25, 38]:

Օքսիդատիվ սթրեսի դերը

Նշանակալի է թթվածնի ակտիվ ձևերի (ԹԱՁ, սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալ, ջրածնի գերօքսիդ, բարձրակտիվ հիդրոքսիլ ռադիկալ, սինգլետ թթվածին, լիպիդային գերօքսիդներ և այլն) դերը բունմաշկային արտաբջջային մատրիքսի վնասման գործում: ԹԱՁ-երն արտադրվում են միտոքոնդրիալ, պերօքսիսոմալ և էնդոպլազմային ցանցերում, տարբեր էնզիմների կողմից, ինչպիսիք են ցիկլօքսիգենազները, լիպօքսիգենազները, քսանտինօքսիդազները և այլն [42, 54]:

Արդարև, հակաօքսիդանտային համակարգերը ճնշում են օքսիդացման գործընթացները (օքսիդատիվ սթրեսի ռեակցիաներ), սակայն դրանց պաշարներն ի վերջո սպառվում են, սկսում են գերակշռել օքսիդացման գործընթացները, նշանակալի խտությունների են հասնում թթվածնի ռեակտիվ ձևերը, խաթարվում են բջիջների աճը և տարբերակումը, վնասվում են կենսաբանական թաղանթները, խախտվում են մաշկի գործառնությունները, ի հայտ են գալիս լուսաձերագման նշաններ, ի վերջո զարգանում է ուռուցքային կազմափոխություն [18, 36]:

Ծերունական քրոնիկական բորբոքման դերը

Թույլ արտահայտված քրոնիկական բորբոքումը մաշկի ծերացման գործընթացի բնութագրիչներից է (inflammaging): Այդ երևույթը մաշկի տարիքային հիվանդությունների թողարկման հիմք է: «Inflammaging»-ի մոդելը հետևյալն է. ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ վերնամաշկի բջիջներում զարգանում է օքսիդատիվ սթրես, ի հայտ են գալիս օքսի-

դացված լիպիդներ, որոնք ճանաչվում են կոմպլեմենտի համակարգի կողմից ու բորբոքում հարուցում: Ձևավորվում է ներսփռանք, մակրոֆագային համակարգն է ակտիվանում, գերարտահայտչականանում են մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները, որոնք կազմալուծում են արտաբջջային մատրիքսի սպիտակուցները (կոլագեն, էլաստին և այլն), [17, 54, 55]:

ԱՄՃ-ների կրկնակի ազդեցության հետևանքով կոմպլեմենտի համակարգը գերակտիվանում է, վնասվում է դերմոէպիդերմալ միավորումը, որի վրա նստում են օքսիդացված լիպիդներով ծանրաբեռնված մակրոֆագերը: Վերջիններս արտադրում են պրոբորբոքային ցիտոկիններ և ԹԱԶ-եր, որոնք ապահովում են մաշկի երկարատև բորբոքումը [17, 55]:

ՄիկրոՌՆԹ կանոնակարգումների դերը

ՄիկրոՌՆԹ-ն (անգլ. microRNA, miRNA) ՌՆԹ-ի մոլեկուլի փոքր չկոդավորող մոլեկուլներ են, որոնք մասնակցում են գեների էքսպրեսիայի տրանսկրիպցիոն և հետտրանսկրիպցիոն կարգավորումներին ՌՆԹ-ինտերֆերենցիայի ճանապարհով:

Ի տարբերություն երիտասարդ մաշկի ֆիբրոբլաստների՝ ծերացող մաշկի ֆիբրոբլաստներում մի կողմից դիտվում է miR-23a-3p միկրոՌՆԹ-ի արտահայտչականացում, մյուս կողմից՝ հիալուրոնաթթվի արտադրության նվազում: Դա իրագործվում է հիալուրոնատախթազա-2 ֆերմենտի (HAS-2) և ուստի հիալուրոնաթթվի արտադրության ընկճման ճանապարհով [44]:

Ki-67-սպիտակուցի դերը

Բջջներում Ki-67-սպիտակուցի (նաև նրա դեմ արտադրվող ՀՄ-ների) քանակն աճում է միտոզի ժամանակ (Ki-67 սպիտակուցի առկայությունը վկայում է բջջների հիպերպրոլիֆերացիայի մասին), իսկ հետո՝ կտրուկ նվազում (մանավանդ ֆիզիոլոգիական հետաճական գործընթացների դեպքում):

Հավելյալորային ԱՄՃ-ների քրոնիկական երկարատև ազդեցության հետևանքով Ki-67 սպիտակուցի արտահայտչականությունն աճում է, որը խթանում է բազալ կերատինոցիտների պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը (մաշկի մետատիպիկ քաղցկեղ, բազալ բջջային քաղցկեղ, մի շարք նևուսներ), [29, 45]:

Պրոլիֆերացվող կորիզային հակաձնի դերը

Հավելուրդային ԱՄՃ-ների ազդեցության արդյունքում աճում է նաև այսպես կոչված պրոլիֆերացվող կորիզային հակաձնի (PCNA) արտահայտչականությունը (բնորոշվում է մետաստատիկ մեծ ներուժով), [7]:

Այլ մեխանիզմներ

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ մաշկում զարգանում են բորբոքային ռեակցիաներ, իմունաճնշում, խթանվում են էլկոզանտիդների (պրոստագլանդիններ, լեյկոտրիեններ և այլն), օրնիտին-դեկարբօքսիլազայի (խթանում է բջիջների պրոլիֆերացիոն ակտիվությունը) և ազոտի օքսիդի սինթետազայի արտադրությունը, մելանոգեններ և էլաստինի դեգրադացիայի գործընթացները: Մի կողմից ընկճվում է անգիոգենեզի ինհիբիտոր թրոմբոսպոնդին-1-ի, մյուս կողմից ակտիվանում է անոթների էնդոթելի աճի գործոնի (VEGF) արտահայտչականությունը [21, 53]:

Ընդունված է 24.06.20

Морфофункциональные и молекулярные особенности хронологического старения кожи и фотостарения

Х.М. Хачикян, Э.К. Азарян, Г.А. Арутюнян, А.П. Топчян

В статье представлены особенности хронологического старения кожи (физиологическое старение), что преимущественно обусловлено генетическими и метаболическими факторами, и фотостарения кожи, преимущественно обусловленного воздействием чрезмерного облучения.

Несмотря на клиническое различие, клеточные и молекулярные механизмы хронологического старения и фотостарения кожи аналогичны. Распознавание этих механизмов открывает возможности разработки новых и эффективных профилактических и лечебных стратегий для нивелирования негативного воздействия УФО на кожу и противовозрастного лечения.

Morphofunctional and Molecular Features of Chronological Skin Aging and Photoaging

Kh.M. Khachikyan, H.Gh. Azaryan, G.A. Harutyunyan, A.P. Topchyan

The article presents the features of chronological skin aging (physiological aging) which is predominantly due to genetic and metabolic factors and photoaging, predominantly due to the influence of excessive radiation.

Despite the clinical difference, cellular and molecular mechanisms of the chronological aging and photoaging are similar. The recognition of these mechanisms opens possibilities of development of new and effective preventive and curative strategies for levelling the negative influence of UVR on the skin and anti-age treatment.

Գրականություն

1. *Խաչիկյան Խ.Մ., Ազարյան Հ.Ղ.* Նվազնեփութական գեղարարական բժշկության ներարկային մեթոդները: Ուսումնամեթոդական ձեռնարկ: 2017 թ., Երևան, 168 էջ:
2. *Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д.* Фотодерматозы и лучевой дерматит. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Второе рус. изд. Пер. с англ. М., 2007.
3. *Дубинская В.А., Виноградова Е.В.* Кожа человека: влагообмен и старение. Клин. геронтол., 2000, 7-8, с. 22-26.
4. Канцерогенез. Под ред. чл.-корр. РАМН проф. Заридзе Д.Г. М., Научный мир, 2000, с.15-18.
5. *Снарская Е.С., Франк Г.А., Завалишина Л.Э.* Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы при базально-клеточном и метатипическом раке кожи. Архив патологии, 2005, 1, с. 12-15.
6. *Хабаров В.Н., Селянин М.А., Зеленецкий А.Н.* Твердофазная модификация гиалуроновой кислоты для целей эстетической медицины. Вестн эстет. мед., 2008, 7 (3), с. 18-24.
7. *Чайковская Е., Губанова Е.* Фотостарение и биологическое старение кожи. М., 2003, 4, с. 44-50.
8. *Antoniou C., Kosmadaki M.G., Stratigos A.J., Katsambas A.D.* Photoaging: prevention and topical treatments. Am J Clin Dermatol, 2010, 11 (2): 95-102.
9. *Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J.* Photoaging of human skin. Photodermal Photoimmunol Photomed, 2000, 6: 239-44.
10. *Bonta M., Daina L., Mutiu G.* The process of ageing reflected by histological changes in the skin, Rom J Morphol Embryol, 2013, 54, 797-804.
11. *Bulteau A.L., Moreau M., Nizard C. et al.* Impairment of proteasome function upon UVA- and UVB-irradiation of human keratinocytes, Free Radic Biol Med., 2002, 32: 1157-70.
12. *Contet-Audonneau J.L., Jeanmaire C., Pauly G.* A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas, Br J Dermatol., 1999, 140(6): 1038-47.
13. *Courdavault S., Baudouin C., Charveron M.* Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations, DNA Repair 2005; 4: 836-844.
14. *Denisenko T.V., Pivnyuk A.D., Zhivotovsky B.* p. 53, Autophagy-Metastasis, Cancers (Basel), 2018, 18, 10(5): 148.
15. Encyclopedia Britannica Premium Service. Aging, Encyclopedia Britannica, Accessed August 10, 2004.
16. *Fisher G., Kang S., Varani J. et al.* Mechanisms of photoaging and chronological skin aging, Arch Dermatol, 2002, 137: 1462-1470.
17. *Fougere B., Boulanger E., Nourhashemi F. et al.* Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(9): 1218—1225.
18. *Gu Y., Han J., Jiang Ch., Zhang Y.* Biomarkers, Oxidative Stress and Autophagy in Skin Aging. Ageing, Res Rev, 2020, 59: 101036.
19. *Heidenreich B., Kumar R.* TERT promoter mutations in telomere biology, Mutat Res, 2017, 771:15—31.

20. Helfrich Y.R., Sachs D.L., Voorhees J.J. Overview of skin aging and photoaging, *Dermatol Nurs*, 2008, 20; 177—183.
21. Howell B.G., Wang B., Freed I. et al. Microarray analysis of UVB regulated genes in keratinocytes: downregulation of angiogenesis inhibitor thrombospondin-1, *J Dermatol Sci*, 2004, 34: 185-94.
22. Kligman L. Photoaging: manifestations, prevention, and treatment, *Clin Geriatr Med*, 1989, 5: 235-51.
23. Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M., Szeimies R.M. Skin ageing, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(8): 873-84.
24. Kosmadaki M.G., Gilchrist B.A. The role of telomeres in skin aging/photoaging, *Micron*, 2004, 35: 155-9.
25. Lesiak A., Rogowski-Tylman M., Danilewicz M. et al. One week's holiday sun exposure induces expression of photoaging biomarkers. *Folia Histochem Cytobiol*, 2016, 1: 42-48.
26. Lewis K.G., Bercovitch L., Dill S.W., Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51: 1-21.
27. Lo P.K., Huang S.Z., Chen H.C., Wang F.F. The prosurvival activity of p. 53 protects cells from UV-induced apoptosis by inhibiting c-Jun NH2-terminal kinase activity and mitochondrial death signaling, *Cancer Res*, 2004, 23: 8736-8745.
28. Margolina A.A., Ernandes E.I., Zaykina O.E. Novaya kosmetologiya. M: Kosmetika Meditsina, 2002, 2: 6-15.
29. Marionnet C., Tricaud C., Bernerd F. Exposure to Non-Extreme Solar UV Daylight: Spectral Characterization, Effects on Skin and Photoprotection, *Int J Mol Sci*, 2015, 1: 68-90.
30. Massague J., Seoane J., Wotton D. Smad transcription factors. *Genes & Development*, 2005, 19 (23): 2783-810.
31. Mondal S., Adhikari N., Banerjee S., et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and Its Inhibitors in Cancer, *Eur J Med Cham*, 2020, 194: 112260.
32. Mora Huertas A.C., Schmelzer C.E., Hoehenwarter W. et al. Molecular-level insights into aging processes of skin elastin, *Biochimie*, 2016, 128-129, 163—73.
33. Naylor E.C., Watson R.E., Sherratt M.J. Molecular aspects of skin ageing, *Maturitas*, 2011, 69(3): 249-56.
34. Oh J.H., Kim A., Park J.M. et al. Ultraviolet B-induced matrix metalloproteinase-1 and -3 secretions are mediated via PTEN/Akt pathway in human dermal fibroblasts, *J Cell Physiol*, 2006, 3: 775-785.
35. Panich U., Sittithumcharee G., Rathviboon N., Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging, *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7370642.
36. Peres P.S., Terra V.A., Guarnier F.A. et al. Photoaging and chronological aging profile: Understanding oxidation of the skin, *J Photochem Photobiol B*, 2011, 2: 93-97.
37. Pittayapruek P., Meephansan J., Prapapan O. et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis, *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 868.
38. Quan T., He T., Kang S. et al. Solar Ultraviolet Irradiation Reduces Collagen in Photoaged Human Skin by Blocking Transforming Growth Factor-Beta Type II receptor/Smad Signaling, *Am J Pathol*, 2004, 165(3): 741-51.
39. Quan T., Qin Z., Xia W. et al. Matrix-Degrading Metalloproteinases in Photoaging. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2009, 1: 20-24.
40. Quan T., Wang F., Shao Y. et al. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*, 2013, 133: 658-667.
41. Ravanat J.L., Douki T., Cadet J. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem Photobiol*, 2001, 63: 88-102.
42. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K. et al. Oxidative stress in aging human skin, *Biomolecules*, 2015, 5(2): 545-89.

43. Rittie L., Fisher G.J. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(1): a015370
44. Rock K., Tigges J., Sass S. et al. miR-23a-3p causes cellular senescence by targeting hyaluronan synthase 2: possible implication for skin aging, *J Invest Dermatol*, 2015, 135(2): 369-377.
45. Rudolph P., Tronnier M., Menzel R. et al. Enhanced expression of Ki-67, topoisomerase IIalpha, PCNA, p53 and p21WAF1/Cip1 reflecting proliferation and repair activity in UV-irradiated melanocytic nevi, *Hum Pathol*, 1998, 12: 1480-1487.
46. Sachs D.L., Varani J., Chubb H. et al. Atrophic and Hypertrophic Photoaging: Clinical, Histologic, and Molecular Features of 2 Distinct Phenotypes of Photoaged Skin, *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 480-488.
47. Sander C.S., Chang H., Salzman S. et al. Photoaging is Associated with Protein Oxidation in Human Skin In Vivo *Journal of Investigative Dermatology*, 2002, 118, 618-625.
48. Srinivas N., Rachakonda S., Kumar R. Telomeres and Telomere Length: A General Overview. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 558.
49. Tsatsou F., Trakatelli M., Patsatsi A. et al. Extrinsic aging: UV-mediated skin carcinogenesis, *Dermatoendocrinol*, 2012, 4(3): 285-97.
50. Voll R.E., Herrmann M., Roth E.A. et al. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 1997, 390, 350-351.
51. Wlaschek M., Tantcheva-Poor I., Naderi L. et al. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B*, 2001, 63: 41-51.
52. Yaar M., Gilchrist B.A. Aging of skin. In: Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York, McGraw-Hill, 2003, 1386-98.
53. Yano K., Kadoya K., Kajiya K. et al. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. *Br J Dermatol*, 2005, 152: 115-21.
54. Zhang S., Duan E. Fighting against Skin Aging. The Way from Bench to Bedside, *Cell Transplant*, 2018, 27(5), 729-738.
55. Zhuang Y., Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues - the roles of complement system and macrophage, *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(3): 153-61.