

ФОТОСТАРЕЕНЕ



Илко Бакърджиев¹,
Дона Филчева²,
Георги Пехливанов³,
Ивета Пехова²

¹Медицински Колеж,
гр. Варна, МУ-Варна

²Медицински
университет
„Проф. д-р Параскев
Стоянов“, гр. Варна

³МБАЛ Вито,
гр. София

Фотостареенето представлява процесът на преждевременно стареене на кожата, предизвикано от хронично излагане на ултравиолетово (UV) лъчение. За разлика от естественото стареене, което се определя от физиологичната предразположеност на индивида, фотостареенето зависи преди всичко от степента на излагане на слънце и от количеството меланин в кожата^[1]. Колагеновите и еластичните влакна играят ключова роля за еластичността и здравината на кожата. При фотостареенето тези влакна претърпяват дегенерация, което води до загуба на еластичността на кожата и появата на бръчки. Основен процес е активирането на матриксните металопротеинази (MMPs), които разграждат колагена и еластина в кожата^[27]. Кожата изпълнява жизненоважна защитна функция срещу различни външни фактори. Въпреки тази защита, хроничното излагане на UV лъчи води до кумулативни увреждания на кожните клетки и техните структури, което се проявява с промени като бръчки, загуба на еластичност, неравномерен тен, хиперпигментация и развитие на различни злокачествени тумори^[2]. Хронологичното стареене на кожата, от друга страна, се характеризира с отпуснатост и фини бръчки, както и развитие на доброкачествени образувания като себорежни кератози и ангиоми, но не е свързано с повишена/намалена пигментация или с дълбоки бръчки, характерни за фотостареенето. Себорежните

ФОТОСТАРЕЕНЕТО Е ПРОЦЕСЪТ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННО СТАРЕЕНЕ НА КОЖАТА, предизвикано от хронично излагане на ултравиолетово (UV) лъчение както от естествени, така и от изкуствени източници. Фотостареенето на кожата зависи главно от степента на ултравиолетовото лъчение (UVR) и от количеството меланин в кожата. UVR активира рецепторите на клетъчната повърхност на кератиноцитите и фибробластите в кожата, което води до разграждане на колагена в извънклетъчния матрикс и спиране на синтеза на нов колаген. Едно от предположенията е, че разграждането на дермалния колаген е последвано от несвършена репарация, която води до нарушаване на структурната цялост на кожата, водещо до образуване на соларни промени и в крайна сметка до клинично видима атрофия на кожата и бръчки. Правилното разбиране на патогенетичните механизми е от ключово значение за изготвяне на нови методи и средства за превенция и лечение.

кератози се считат за най-добрия биомаркер за вътрешното стареене на кожата, тъй като появата им е независима от излагане на слънце. При фотоувредената кожа се наблюдават значителни съдови промени^[3]. Фототиповете на кожата са определящи за това как кожата реагира на излагането на слънце. По-високите фототипове (IV, V, VI) имат повече меланин, което действа като естествен UV филтър и защитава кожата от увреждания, докато хората с по-нисък фототип (I и II) са по-податливи на фотостареене^[29]. Ендокринните фактори също играят важна роля във фотостареенето. Хормонални промени, като намаляване на естрогена по време на менопаузата, могат да влошат загубата на колаген и еластичност на кожата. Климатичните условия, като високото ниво на слънчева ра-

диация в тропическите и субтропическите региони, значително допринасят за фотостареенето^[29,30].

Причини

Вътрешни причини

Синтезът на колаген е силно регулирана реакция от вътреклетъчни и извънклетъчни процеси. Един от важните регулатори е цитокин трансформиращ растежен фактор бета (TGF- β), за който е доказано, че стимулира производството на колаген и заема централно място при възстановяването на кожни рани^[5,6]. Другият важен регулатор е транскрипционният фактор активатор протеин-1 (AP-1), който потиска синтеза на колаген и стимулира разграждането му^[7]. Механизмът, по

Ключови думи:

фотостареене,
хронично
ултравиолетово
облъчване,
колаген, свободни
радикали

A close-up photograph of a woman's face, focusing on her eyes and skin. She has light-colored eyes and blonde hair. Her skin shows signs of aging, including wrinkles around the eyes and mouth, and uneven pigmentation. A text box is overlaid on the bottom left of the image.

Хроничното излагане на UV лъчи води до кумулативни увреждания на кожните клетки и техните структури, което се проявява с промени като бръчки, загуба на еластичност, неравномерен тен, хиперпигментация и развитие на различни злокачествени тумори.

който се осъществява разграждане и потискането на синтеза на колаген, обаче зависи от въздействието, на която е изложена кожата и от типа кожа на индивида.

Излагането на ултравиолетова радиация може да причини огромни увреждания на кожата. Един от известните механизми включва генерирането на реактивни кислородни стрес (ROS) молекули. Прекомерното им образуване е вредно за кожата, тъй като може да причини окислително увреждане на клетките, което в последствие допринася за разграждането на колагена. Ултравиолетовото лъчение А (UVA), с дължина на вълната 320-400 nm, е свързано в непрякото генериране на реактивен кислороден стрес (ROS), което води до прекъсване на ДНК веригата. Ултравиолетовата В (UVB) радиация 290-320 nm предизвиква увреждане на ДНК чрез пряко взаимодействие с епидермалните цитокини, което води до мутагенеза на ДНК и образуване на циклобутанови димери и фотопродукти^[8,9].

Съществуват два пътя за образуване на реактивен кислороден стрес (ROS) в кожата. Единият установен път включва образуването на ROS единици, включително супероксиден анион, пероксид и синглетен кислород, само при излагане на UV радиация, като нивата им се нормализират след прекратяване на UV радиацията^[10]. За разлика от тях, ROS водородният пероксид може да се генерира чрез активиране на никотинамид аденин динуклеотид фосфат, при което се получава каталитична реакция между молекулярния кислород и супероксидния анион^[11]. Впоследствие реактивен кислороден стрес ROS активира ядрения фактор карра-В, който предизвиква

експресията на цитокини на клетъчната повърхност, подпомагащи фотостареенето, като интерлевкин 1 (IL1), епидермален растежен фактор (EGF) и тумор некротизиращ фактор алфа в кератиноцитите и дермалните клетки^[12,13].

Митоген-активираната протеинкиназа (MAPK) играе ключова роля в регулирането на клетъчния растеж и образуването на проколаген^[14]. Вече е добре известно, че ултравиолетовото лъчение регулира пътя на предаване на сигнала MAPK. Процесът произтича от активирането на гореспоменатите цитокини на клетъчната повърхност, които предизвикват сигнална трансдукция. След това транскрипционните фактори c-Fos и c-Jun претърпяват хетеродимеризация^[3]. Последните проучвания показват, че AP-1 може да бъде индуциран и от богатия на цистеин 61 (CYR61) протеин, който е друг основен регулатор на синтеза на колаген, който се задейства от UV радиацията^[15,16].

От своя страна, експресията на металопротеинази се увеличава, което предизвиква разграждане на дермалния екстрацелуларен матрикс, по-специално на проколагени I и III 3. В същото време синтезът на колаген също намалява, като се обяснява с инхибирането на TGF- β рецептор тип II във фотостареещата кожа след излагане на UV, вероятно чрез понижаването му поради CYR61^[17]. Това води до нарушаване на целостта на дермата и до дефектиране на репаративния отговор. Въпреки че в отговор на ултравиолетовото въздействие се произвежда компенсаторен колаген, при продължително излагане на ултравиолетови лъчи крайният резултат е развитието на соларни промени, които с течение

на времето могат да доведат до видими увреждания, изразяващи се в бръчки^[18].

Външни причини

UV радиацията се разделя на три основни типа: UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) и UVC (100-290 nm). Докато UVC лъчите се абсорбират от озоновия слой и не достигат до земната повърхност, UVA и UVB лъчите играят ключова роля в процеса на фотостареене. UVA лъчите проникват дълбоко в дермата, като предизвикват директно увреждане на колагеновите влакна и водят до формиране на реактивни кислородни видове (ROS), които предизвикват оксидативен стрес^[4]. От своя страна, UVB лъчите са по-агресивни и причиняват директно увреждане на ДНК в клетките на епидермиса, което може да доведе до мутации и злокачествени изменения^[19].

Освен UV радиацията, други външни фактори също допринасят за фотостареенето. Замърсяването на въздуха играе значителна роля чрез увеличаване на оксидативния стрес в кожата. Частиците от замърсения въздух, като полютантите и твърдите частици (PM), могат да проникнат през кожната бариера и да индуцират възпалителни процеси и увреждане на кожната тъкан^[20]. Този процес се изостря при комбинираното въздействие на замърсяването и UV радиацията, което води до синергичен ефект върху кожното стареене.

Друга важна външна причина е тютюнопушенето. Никотинът и другите токсични вещества в тютюневия дим нарушават кръвоснабдяването на кожата и намаляват кислородния капацитет на тъканите. Освен това, тютюнопушенето увеличава

производството на свободни радикали, които ускоряват разграждането на колагена и еластичните влакна, допринасяйки за преждевременно стареене на кожата^[20].

Комбинацията от тези външни фактори – UV радиация, замърсяване и тютюнопушене – води до хронично възпаление, ускорена деградиация на кожните структури и появата на видими белези на стареенето като бръчки, загуба на еластичност и хиперпигментация.

Теория на свободните радикали

През 1954 г. *Denham Harman* за първи път открива и описва „Теорията за свободните радикали“. Според теорията за свободните радикали се посочва, че UV радиацията води до образуване на реактивен кислороден стрес (ROS), който причинява окислително увреждане на липидите, протеините и ДНК в кожата. Това увреждане е основен фактор за развитието на фотостареене, като свободните радикали атакуват структурните компоненти на кожата. Използвани са различни доказателства в подкрепа на тази хипотеза, включително твърденията, че: вариациите в продължителността на живота на видовете са свързани с метаболитната скорост и защитната антиоксидантна активност; повишената експресия на антиоксидантни ензими при експериментални животни може да доведе до значително увеличаване на продължителността на живота; клетъчните нива на увреждане от свободните радикали се увеличават с възрастта; и намаленият прием

на калории води до намаляване на производството на реактивни кислородни видове и увеличаване на продължителността на живота. Теорията за свободните радикали може да се използва и за обяснение на много от структурните особености, които се развиват със стареенето, включително липидната пероксидация на мембраните, образуването на възрастови пигментни нарушения, кръстосано свързване на протеини, увреждане на ДНК и намаляване на митохондриалната функция. Въпреки това остават много моменти относно ролята на окислителното увреждане при стареенето и алтернативни обяснения не могат да бъдат изключени. Свободните радикали се срещат само в следи от биологични тъкани, техните клетъчни нива и действие не могат да бъдат измерени *in vivo* и липсва окончателно доказателство, че окислените молекули са основната причина за стареенето. Освен това, стареенето вероятно е многофакторен процес и не може да се сведе до една единствена причина^[29]. Антиоксидантите, като витамини С и Е, коензим Q10 и други биоактивни съединения като ресвератрол, могат да неутрализират свободните радикали и по този начин да намалят уврежданията от UV радиация^[24-26]. Доказано е, че аскорбиновата киселина довежда до клинично подобрене във външния вид на фотостареещата кожа. Локалният витамин С стимулира дейността на дермата, произвеждаща колаген^[30].

Ролята на теломерите

Естественото износване на клетките и стареенето също трябва

да се признаят като фактори, допринасящи за клиничните прояви на стареенето на кожата^[21]. Това се потвърждава от работата по изследване на теломерите. Теломерите са последователни повторения на TTAGGG, които затварят краищата на хромозомите, за да предотвратят тяхното сливане^[22]. Постепенното скъсяване на теломерите по време на серийното клетъчно делене е причина за хронологичното стареене, а ултравиолетовата радиация може да окаже подобен ефект^[22]. UV радиацията може пряко или косвено да увреди дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Косвените методи предизвикват увреждане чрез ROS, които генерират пиримидинови димери (обикновено дитимидин) в ДНК и следователно увреждат гуанинови нуклеотиди^[23]. Това води до скъсяване на теломерите и подкрепя схващането, че хронологичното стареене се наслаждава върху фотостареенето.

Клинични прояви

Фотостареенето се проявява чрез редица видими и функционални промени в кожата, които значително я отличават от естествено стареещата кожа. Най-забележимите признаци включват дълбоки бръчки, загуба на еластичност, сухота и хиперпигментация, особено в зоните, които са най-често изложени на слънце, като лицето, шията, ръцете и предмишниците^[1]. Една от основните причини за тези промени е разрушаването на колагеновите влакна в дермата под влиянието на UVA радиацията, което води до загуба на стегнатост и еластичност на кожата^[4].

Друга ключова характеристика на фотостареенето е неравномерното

оцветяване на кожата. Много пациенти развиват хиперпигментация под формата на т.нар. „възрастни петна“ или мелазма, които са резултат от свръхпроизводството на меланин в отговор на UV радиацията^[4]. Също така, в някои случаи може да се наблюдава и обезцветяване на определени участъци от кожата, което се дължи на увреждането на меланоцитите. Фотостарееенето не засяга само повърхностния вид на кожата, но и нейната функция. Намаляването на капацитета на кожата за регенерация и увреждането на кожната бариера водят до понижена способност за задържане на влага, което допринася за сухота и лющене^[19]. Възпалителните процеси също играят ключова роля в патогенезата на фотостарееенето, като хроничното възпаление може да доведе до образуване на предракови лезии като актинични кератози, които в крайна сметка могат да се трансформират в злокачествени образувания^[20]. Една от основните клинични прояви на фотостарееенето е соларната еластоза – натрупване на увредени еластични влакна в дермата, което придава на кожата груба и загрубяла текстура. Това състояние е типично за хора, които са били изложени на хронична UV радиация, особено в откритите части на тялото. Бръчките също са класически знак на фотостарееенето и са резултат от деградацията на колагеновите и еластичните влакна^[28].

Пойкилодермията на Civatte е най-често срещана сред хора на средна възраст и възрастни хора със светла кожа, особено тези, които са изложени значително на слънце. Най-висока честота се наблюдава при жени след менопауза, но доста често честотата на заболяването не е известна, тъй като голям брой от пациентите предвиг

по-леките кожни промени не търсят лекарска помощ. Пойкилодермията на Civatte се среща при мъже и жени със светла кожа в средата на живота им – до края на тридесетте или началото на четиридесетте години. Клинично се наблюдават ретикуларни хиперпигментации, телеангиектазии, лека атрофия най-често по страничните и предните части на шията, деколтето.

Cutis rhomboidalis nuchae е характерна за дългосрочно, хронично излагане на слънчева светлина. Кожата на врата е удебелена, твърда и се наблюдават различни дълбоки ромбoidни бразди.

Elastoidosis nodularis (Favre-Racouchot syndrome) се проявява с кисти и комедони в увредената от слънцето кожа под очите и врата. Хроничните ултравиолетови облъчвания и изгаряния са една от причините за развитие на различни кожни тумори.

Грижи за фотостареещата кожа

Фотостарееенето може да се прояви като нежелан естетически проблем, включително ритиди, атрофия, отпуснатост, депигментация, телеангиектазии, грапавост и петнист вид на кожата. Превенцията за фотозащита са от ключово значение за предотвратяване на риска от развитие на тези състояния.

Грижата за кожата, която е изложена на фотостарееене, изисква специфичен индивидуален подход за възстановяване и поддържане на нейната структура и здраве^[33].

1. Използване на слънцезащита, индивидуално съобразена според типа кожа, възрастни особености и наличие на различни дерматоло-

гични заболявания^[33].

2. Включването на антиоксиданти в ежедневната грижа за кожата помага за неутрализиране на свободните радикали и намаляване на оксидативния стрес. Продукти, съдържащи витамини С и Е, ниацинамид, ресвератрол, коензим Q10, зеления чай и други антиоксиданти, могат да забавят процесите на фотостарееене и да подобрят текстурата на кожата^[32].

3. Ретиноиди и пептиди. Ретиноидите стимулират обновяването на клетките и синтеза на колаген, като така подобряват вида на фотостареещата кожа. Пептидите също подпомагат възстановяването на колагена и укрепването на кожната структура^[33].

4. Поддържането на адекватна хидратация е ключово за запазване на кожата еластична и гладка^[31].

5. Лазерни процедури и пилинги. Дерматологични процедури като лазерна терапия и химически пилинги могат да подобрят вида на фотостареещата кожа, като стимулират синтеза на нов колаген и премахват повърхностните слоеве на увредената кожа^[31].

6. Храненето, богато на антиоксиданти, поддържането на хидратация и избягването на тютюнопушене и прекомерна консумация на алкохол също имат важен принос за състоянието на кожата^[31].

Заклучение

Фотостарееенето е сложен и мултифакторен процес, предизвикан от хроничното излагане на ултравиолетова радиация и други външни

фактори като замърсяване и тютюнопушене. Макар че механизмите, стоящи зад фотостарееенето, са различни от тези на естественото стареене, те водят до значителни структурни и функционални промени в кожата. Постоянният интерес към разбирането на патогенезата на стареенето на кожата продължава да бъде от първостепенно значение. Изследванията стават все по-значими в контекста на увеличаващата се експозиция на UV радиация поради промените в климата и увеличеното използване на солариуми. Разбирането на молекулярните механизми, които стоят зад този процес, е ключово за разработването на нови методи за превенция и терапия на фотостарееенето. Важно е да се разбере, че фотостарееенето може да бъде контролирано до известна степен чрез превантивни мерки, като използването на слънцезащитни продукти, намаляване на излагането на слънце и избягване на вредни навици като тютюнопушенето. ■

Книгопис:

1. Fisher G. J., Kang S., Varani J., Bels-Gongor Z., Wan Y., Datta S., & Voorhees J. J. (2002). Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging. *Archives of Dermatology*, 138(11), 1462-1470.
2. Gilchrist B. A., & Krutmann J. (Eds.). (2008). *Skin Aging*. Springer.
3. Ruda Pandel, Borak Poljak, Aleksander Godic, Raja Dahmane. (2013). Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in Its Prevention. *PMID*, 24193392.
4. Bernaburg M., & Krutmann J. (2000). Photoaging. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 16(6), 239-244.
5. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-791.
6. Beanes SR, Dang C, Soo C, Ting K. Skin repair and scar formation: the central role of TGF-beta. *Expert Rev Mol Med* 2003; 5: 1-22.
7. Kang S, Fisher GJ, Voorhees J. Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis and prevention. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1280-1284.
8. Bernaburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 239-244.
9. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195: 298-308.
10. Fisher GE, James WD. Indoor tanning – science, behavior, and policy. *NEJM* 2010; 363: 901-903.
11. Chien A, Kang S. Up to date: photoaging. 2013.
12. Senthilvelan U, Karin M. The IKK/NF-kappaB pathway. *Crit Care Med* 2002; 30: S18.
13. Ruland J, Mak TW. Transducing signals from antigen receptors to nuclear factor kappaB. *Immunol Rev* 2003; 193: 85-100.
14. Fisher GJ, Talwar HS, Lin JY et al. Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo. *J Clin Invest* 1998; 101: 1432-1440.
15. Angeli P, Szobowksi A, Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene* 2001; 20: 2413-2423.
16. Quan T, He T, Shan Y et al. Elevated cysteine-rich 61 mediates aberrant collagen homeostasis in chronologically aged and photoaged human skin. *Am J Pathol* 2006; 169: 482-490.
17. Quan T, He T, Kang S, Voorhees J, Fisher G. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor Beta/Smad pathway in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 499-506.
18. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging: pathogenesis, prevention and treatment. In: BA Gilchrist, ed. *Geriatric dermatology*. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 643.
19. Vinkler A., & Krutmann J. (2012). Environmental influences on skin aging and ethnogeography. *Dermato-Endocrinology*, 4(3), 227-231.
20. Ernter, V. L., Grady, D., Milke, R., Black, D., Selby, J., & Kerlikowske, K. (1995). Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *American Journal of Public Health*, 85(1), 78-82.
21. Year M, Gilchrist B. Photoaging: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 2007; 157: 874-877.
22. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001; 106: 661-673.
23. Gilchrist B. Skin aging: recent advances and current concepts. *Cutis* 2003; 72 (3 Suppl.): 5-10.
24. Amy H, Huang B, Ansu L, Chien Photaging: a Review of Current Literature. *Springer Science+ Business Media, LLC*, part of Springer Nature, 20 January 2020.
25. Muhammad Shanay Aisy, Dedy Syahrial, Nisrina Lazuardi Gary, Fauzi Huzna, The Impact of Photoaging on Skin: A Systematic Review Analysis, Vol. 3 No. 1 (2023). *Journal of Social Research*, 28 December 2023.
26. Ruixuan Geng, Seong-Gook Kang, Kunlun Huang and Tao Tong, Boosting the Photoaged Skin: The Potential Role of Dietary Components, 16 May 2021, *PubMed*.
27. Amrithesoren Hajalajalany Najafabadi, Mohammad Hasan Soheilifar Nastaran Masoudi-Khoram, Exosomes in skin photoaging: biological functions and therapeutic opportunity, 12 January 2024, *Cell Communication and Signaling* volume 22, Article number: 32 (2024).
28. Hsieh Liu, Junqian Dong, Collagen study advances for photaging skin, *Inner Mongolia Medical*.
29. A P Wickens. Ageing and the free radical theory, 15.11.2001.
30. Elmore AR. Final report of the safety assessment of L-ascorbic acid, calcium ascorbate, magnesium ascorbate, magnesium ascorbyl phosphate, sodium ascorbate, and sodium ascorbyl phosphate as used in cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 2005.
31. Andrews Diseases of the Skin: Clinical Dermatology 12th Edition, 2015.
32. Katherine Berry MD, Katherine Hellock MD, Charlene Lam MD, MPH: Photoaging and Topical Retiniferation, 9 May 2023.
33. Jessica Mineroff BS, Julie K. Nguyen MD, Jared Jagdeo MD MS: The Importance of Photoaging Prevention in All Skin Types: An Update on Current Advancements, 2024.