

Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений

А.А. Кубанов, М.Б. Жилова, А.А. Кубанова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В статье представлены современные литературные данные, касающиеся механизмов развития фотостарения кожи, вызванного ультрафиолетовым излучением УФА- и УФБ-спектров. Результатом длительного воздействия УФ-излучения являются повреждение геномной ДНК, развитие мутаций ДНК, повреждение белков, мембранных липидов, коллагеновых и эластических волокон, деградация межклеточного вещества дермы, развитие хронического воспаления, иммуносупрессия, нарушение меланогенеза и усиление ангиогенеза. Описаны основные клинические проявления фотостарения, проявляющиеся на коже, и представлена их гистологическая характеристика.

Ключевые слова: **фотостарение, механизмы, ультрафиолетовое излучение, УФА, УФБ.**

Контактная информация: zhilovz@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2014; (5): 53—59.

Skin photoageing: mechanisms of development and particular features of clinical manifestations

A.A. Kubanov, M.B. Zhilova, A.A. Kubanova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article discloses current concepts of mechanisms of development of skin photoageing caused by UV irradiation (UVA and UVB). Chronic exposure of skin to UV irradiation results in damage of genome DNA, development of DNA mutations, damage of proteins, membrane lipids, collagen and yellow fibers, degradation of the intercellular substance of the skin, development of a chronic inflammation, immunosuppression, melanogenesis disorders and increased angiogenesis. The authors described major clinical manifestations of skin photoageing and their histological characteristics.

Key words: **photoageing, mechanisms, UV irradiation, UVA, UVB.**

Corresponding author: zhilovz@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2014; 5: 53—59.

■ Фотостарение — симптомокомплекс, включающий ряд признаков, характеризующих изменения эпидермиса, дермы и сосудов, возникающих вследствие длительного ультрафиолетового излучения. Процесс фотостарения характеризуется клиническими, гистологическими и биохимическими признаками, имеющими отличия от хронологического старения областей кожного покрова, закрытых от воздействия ультрафиолетовых лучей.

Кожа человека является единственным органом, подверженным фотостарению, ассоциированному с повреждением ультрафиолетовыми лучами (УФ) ее структур. К основным УФ-индуцированным структурным изменениям в коже относят утолщение рогового слоя в краткосрочной перспективе и его истончение при длительном воздействии, тенденцию к редукции эпидермальных выростов и дегенерации базальной мембраны, увеличение синтеза меланина с неравномерным распределением меланоцитов; наличие атипичных меланоцитов, уменьшение количества коллагеновых волокон, атрофию внеклеточного матрикса, усиление ангиогенеза, уменьшение числа клеток Лангерганса [56].

Фотостарению наиболее подвержены открытые зоны, преимущественно лицо и конечности, однако при интенсивной естественной инсоляции или использовании искусственных источников УФ-излучения развитие признаков фотостарения возможно на любом участке кожного покрова. В развитии УФ-индуцированного фотоповреждения кожи определяющими являются наследственные и средовые факторы. К наследственным, в том числе, относят фототип кожи, характеризующий природную протекцию от УФ-излучения, к средовым — ультрафиолетовое излучение спектральных диапазонов УФА и УФБ [1, 2]. Установлено, что в большинстве случаев признаки физиологического старения кожных покровов и фотостарения могут в различной степени сочетаться или иметь единые клинические

проявления [1, 3—5]. Кроме того, имеются независимые факторы, влияющие на развитие симптомов хронологического и фотостарения кожи. Так, например, курение является независимым фактором раннего образования морщин на лице за счет повреждающего воздействия на эластические волокна [6]. Доказано, что морщины и птоз на лице усугубляются в течение дня независимо от УФ-излучения, что подтверждает роль гравитации и мышечных движений лица в развитии данных симптомов [7].

Важнейшим фактором, определяющим чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению, является фототип. В настоящее время различают шесть типов кожи по Т. Фицпатрику (табл. 1).

Установлено, что люди с I и II типом кожи более чувствительны к УФ-излучению и риск развития симптомов фотоповреждения и новообразований кожи у них значительно выше, чем у лиц с III и IV типом кожи. Известно, что эффекты фотоповреждения кожи определяются кумулятивной дозой облучения, однако до сих пор неясно, какие дозы длительного УФ-облучения более мутагенны [5, 9]. Ультрафиолетовые лучи проникают в различные слои кожи в зависимости от их длины волны. УФ-излучение средневолнового диапазона (УФБ, 290—320 нм) в основном поглощается в эпидермисе, в то время как длинноволновый диапазон (УФА, 320—400 нм) проникает в эпидермис и дерму, взаимодействуя с эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами [8].

Особенности фотоповреждения кожи при воздействии средневолнового ультрафиолетового излучения

Молекулярные механизмы повреждающего действия УФБ-излучения на кожу человека могут быть разделены на три основные группы: изменение структуры и функции ДНК, фотоинактивация белков и повреждение биомембран.

Таблица Типы кожи по Фицпатрику

| Тип кожи | Цвет | Чувствительность кожи к УФ-излучению | Реакция на УФ-излучение |
|----------|---|--------------------------------------|---|
| I | Белая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые глаза | Очень чувствительна | Всегда обгорает, никогда не загорает |
| II | Светлая кожа, белокурые или рыжие волосы, веснушки, голубые или зеленые глаза | Очень чувствительна | Легко обгорает, загорает с трудом |
| III | Светлый или персиковый цвет кожи | Чувствительна | Иногда обгорает, загорает хорошо |
| IV | Светло-коричневый цвет кожи | Средняя чувствительность | Очень редко обгорает, всегда загорает хорошо |
| V | Оливковый или коричневый цвет кожи | Умеренно чувствительна | Минимально чувствительна к ожогам. Не обгорает, загорает хорошо |
| VI | Очень темный цвет кожи (черный цвет кожи) | Наименее чувствительна | Никогда не обгорает, загорает хорошо |

Вещества эндогенного и экзогенного происхождения, способные поглощать энергию УФ-излучения (фотоны), называются хромофорами. Основными хромофорами УФБ-диапазона являются азотистые основания ДНК, которые имеют пик поглощения в диапазоне 240—290 нм. В результате запуска фотохимических реакций образуются пиримидиновые и циклобутановые димеры в молекуле ДНК, а также другие фотопродукты: фотогидраты пиримидинов, тиминовые гликоли, сшивки ДНК-белок. Воздействие УФ-излучения помимо формирования димеров при высоких дозах способно также вызывать одно- и двунитевые разрывы в молекуле ДНК. Результатом повреждения ДНК является нарушение репликации ДНК, развитие мутаций [9, 10]. Важную роль в репарации поврежденных ДНК играет белок-супрессор опухоли p53. В случае необратимых повреждений ДНК, возникающих под влиянием УФ-излучения, p53 запускает механизмы апоптоза поврежденной клетки, защищая организм от злокачественной трансформации. Именно клетки, не подвергшиеся апоптозу, имеют высокий потенциал канцерогенеза. Установлена роль мутаций гена p53 в развитии актинического кератоза, доказана также ассоциация между развитием плоскоклеточного рака кожи и УФ-индуцированными мутациями p53 [11].

Другим механизмом фотоповреждения кожи УФБ-спектром является фотоинактивация белков, где ведущая роль принадлежит белковым хромофорам. Воздействие УФ-излучения вызывает фотомодификацию аминокислот белков, в частности окисление лизина, аргинина, пролина, формирование альдегидов и кетонов, образование сшивок белков (коллагена и эластина). Окислительное повреждение белка приводит к функциональным изменениям структурных или ферментативных белков и в конечном итоге к потере функциональной активности белка и его деградации. Также установлено, что белки межклеточного матрикса дермы наиболее подвержены фотоокислению и их повреждение приводит к развитию актинического эластоза [12, 13].

Особого внимания заслуживает действие УФБ-излучения на биологические мембраны. Фотоокисление липидов представляет собой двухэтапный, двухквантовый процесс. Первично липиды окисляются с образованием гидроперекисей, затем перекиси расщепляются с образованием стабильных продуктов, и прежде всего альдегидов. Присутствующие в мембранах жирорастворимые антиоксиданты, такие как токоферолы, ингибируют окисление, но сами при этом подвергаются фотодеструкции. Результатом длительного УФ-облучения кожи является истощение антиокислительных и антиоксидантных систем кожи [14].

К другим эффектам фотоповреждения УФБ-спектром относят развитие воспалительной реакции в коже, иммуносупрессию, синтез и стимуляцию выра-

ботки простагландинов, повышение синтеза фермента орнитин-декарбоксилазы, стимулирующего клеточную пролиферацию, и фермента синтетазы оксида азота, индуцирующего эритему, меланогенез и процессы деградации эластина. УФБ-излучение также влияет на ангиогенез, снижая экспрессию ингибитора ангиогенеза тромбоспондина-1, повышая выработку фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) [15, 16].

Особенности фотоповреждения кожи при воздействии УФА-излучения

Основную роль в развитии фотостарения отводят именно УФА-диапазону, так как его соотношение в солнечном спектре в 10—100 раз выше, чем УФБ, и глубина проникновения значительно больше. УФА-излучение проникает глубоко в дерму, оказывая не прямое воздействие на ДНК за счет генерации активных форм кислорода (АФК). АФК стимулируют перекисное окисление липидов, активацию факторов транскрипции и генерацию разрывов ДНК [5, 17].

Воздействие УФА-излучения запускает два важнейших механизма фотостарения: индукцию матричных металлопротеиназ и мутации в митохондриальной ДНК. Индукция матричных металлопротеиназ (ММП) играет важную роль в патогенезе фотостарения. ММП обладают протеолитической активностью в отношении матричных протеинов. Каждая ММП уничтожает различные компоненты белков дермального матрикса. Так, ММП-1 расщепляет коллаген типа I, II, III, тогда как ММП-9 (желатиназа) расщепляет коллаген типа IV, V и желатин [18]. Было показано, что УФ-излучение влияет на изменение посттрансляционных модификаций дермальных матричных протеинов, в том числе коллагена [17, 19]. Индукция матричных металлопротеиназ характерна не только для УФА-спектра, но и потенцируется УФБ-излучением. Для УФБ-индуцированной активации ММП характерна активация факторов транскрипции. В ряде исследований было установлено, что фактор транскрипции AP-2, который активизировался УФА-излучением через механизм генерации синглетного кислорода, имел решающее значение для УФА-индуцированной экспрессии ММП генов в человеческих кератиноцитах [28].

Кроме активации ММП был идентифицирован второй патофизиологический путь, ведущий к фотостарению кожи человека. Это повреждение митохондриальной ДНК и развитие митохондриальных мутаций ДНК под влиянием УФА-излучения [20]. Митохондрии — клеточные органеллы, основной функцией которых является получение энергии для клетки. Это достигается путем многоступенчатого процесса, называемого окислительным фосфорилированием. Расположенные на внутренней мембране митохондрий пять мультибелковых комплексов генерируют электрохимический градиент, который используется в последнем этапе процесса преобразования АДФ в АТФ.

В непосредственной близости от этого сайта лежит собственный генетический материал митохондрии — митохондриальная (Мт) ДНК. МтДНК человека имеет 16 559 пар оснований, круговые и двухцепочечные молекулы, в количестве четыре на десять копий на клетку. Хотя они снабжены антиоксидантными системами, происходит непрерывная генерация АФК, в частности во время последней ступени преобразования АДФ в АТФ. Было обнаружено, что мутации МтДНК могут играть причинную роль как в нормальном процессе старения с накоплением мутаций МтДНК, что сопровождается снижением функции митохондрий, так и в развитии фотостарения кожи [21]. Соответственно, при длительной солнечной инсоляции частота мутаций МтДНК на открытых участках кожи с клиническими признаками фотостарения была значительно выше, чем на закрытых от УФ-излучения [22]. Митохондриальный геном кодирует 13 компонентов электронной транспортной и окислительной цепи, и окислительное повреждение может привести к делеции или перестройке ДНК, скорее всего, из-за двухнитевых разрывов, которые могут повлиять на способность митохондрий генерировать энергию для клетки [23, 24]. Было показано, что позиции МтДНК, содержащие кодирующие последовательности элементов, участвующих в дыхательной цепи, последовательно удалены в различных тканях с увеличением возраста донора и при многих дегенеративных заболеваниях. Этому механизму было дано название «общего удаления» [23, 25, 26]. «Общее удаление» до 10 раз чаще можно найти в фотоповрежденной коже, чем в закрытой от УФ-излучения. [21, 22, 27]. Считается, что снижение функции митохондрий в фотоповрежденной коже приводит к дальнейшему накоплению АФК. Мутации МтДНК наблюдались в фибробластах, где подвергались *in vitro* облучению при сублетальных дозах УФА [28]. Кроме того, в фибробластах защищенной от УФ-излучения кожи общие удаления МтДНК возникли под воздействием физиологических доз УФА-излучения в течение всего 2 недель; эти мутации сохранялись и в некоторых случаях увеличивались даже после прекращения облучения [29]. Данный факт говорит в пользу гипотезы, что начальная мутация МтДНК, индуцированная УФ-облучением, приводит к усилению АФК повреждения клетки. Степень «общего удаления» МтДНК в фотоповрежденной коже не коррелирует с хронологическим возрастом доноров, но коррелирует с тяжестью фотоповреждения кожи, предполагая, что «общее удаление» МтДНК может служить молекулярным маркером фотоповреждения [21, 22, 30]. Образование АФК активирует рецепторы на поверхности клетки, в том числе эпидермальный фактор роста (*EGF*), интерлейкин 1 (*IL-1*), инсулин, фактор роста кератиноцитов и фактор некроза опухоли (*TNF-α*). Активация рецепторов опосредуется частично через АФК ингибирование фермента тирозин-фосфатазы-к,

функцией которого является сохранение рецептора *EGF* в неактивном состоянии [31]. Активация рецепторов приводит к стимуляции стресс-связанного митоген-активированного протеина (MAP) киназы p38 и *c-Jun* аминокс-терминальной киназы (*JNK*) [32]. Киназы активируют транскрипцию ядерного транскрипционного комплекса AP-1 в составе белков *c-Jun* и *c-Fos* [33]. Помимо активации рецепторов АФК повреждают мембранные липиды, в результате чего выделяется арахидоновая кислота, и преобразует ферменты циклооксигеназы в простагландины, стимулируя воспалительную реакцию в этой области [34].

Увеличение AP-1 транскрипции препятствует синтезу основных дермальных коллагенов I и III, блокируя действие трансформирующего фактора роста-β (*TGF-β*), цитокины повышают транскрипцию гена коллагена и снижают регуляцию пролиферации кератиноцитов [33, 35, 36]. Эффекты *TGF-β* опосредованы посредством активации внутриклеточных сигнальных белков *SMAD2* и *SMAD3* и антагонизмом внутриклеточного сигнального белка *SMAD7* [4—37]. УФ-облучение индуцирует *SMAD7* в человеческой коже, препятствуя активации *TGF-β/SMAD2-3* [41—43]. Это вызывает пролиферацию кератиноцитов, эпидермальную гиперплазию, уменьшение производства проколлагена I типа, что ведет к потере коллагена. AP-1 также уменьшает уровень *TGF-β* рецепторов, далее ингибируется транскрипция коллагена и возникает антагонизм стимулирующего действия эндогенной ретиноевой кислоты на синтез коллагена, в результате чего синтез коллагеновых волокон снижается [42, 44].

AP-1 также индуцируется белком *CYR61*, который индуцируется УФ-облучением в фибробластах. *CYR61* стимулирует синтез ММП-1, ММП-3 (стромелизин-1) и ММП-9 (92-кДа желатиназа), уменьшает продукцию проколлагена типа I, нарушает регуляцию *TGF-β* рецепторов [45, 46]. Кроме того, УФ-облучение активирует ядерный фактор (NF)-κB транскрипции, который индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как *IL-1*, *IL-6*, *VEGF* и *TNF-β*, стимулирует экспрессию ММП [47, 48]. Деградация матрицы усугубляется воздействием ММП-8-коллагеназы нейтрофильного происхождения, при нейтрофильной инфильтрации кожи после УФ-облучения [47, 49]. УФ-индуцированная деградация коллагена, как правило, является неполной, что приводит к накоплению частично деградированных фрагментов коллагеновых волокон в дерме и нарушению структурной целостности кожи. Кроме того, большое количество продуктов распада коллагена тормозит синтез новых коллагеновых волокон [50].

Установлено, что одним из механизмов фотостарения кожи является повреждающее действие УФ-излучения на теломеры хромосом соматических клеток [51]. Теломеры — это концевые участки линейной

молекулы ДНК, которые состоят из повторяющейся последовательности нуклеотидов. У человека повторяющееся звено имеет формулу TTAGGG, обозначающую нуклеиновые основания. Потери концевой ДНК делают невозможной бесконечное деление клетки. Предполагают, что укорачивание хромосом до определенного размера индуцирует процессы клеточного старения, а длина теломера, по этим представлениям, может служить мерой пролиферативного потенциала клеток. В результате воздействия УФ-излучения отмечается более быстрое укорочение теломера хромосом, чем на необлученной клетке [52, 53].

Клинические проявления фотостарения кожи

К наиболее частым клиническим признакам фотостарения относят появление морщин, ксероза кожи, веснушек. Морщины характеризуются появлением складок кожи. Гистологически глубокие морщины характеризуются снижением уровня и деградацией коллагеновых волокон, сокращение количества септ в подкожной жировой клетчатке [57]. Ксероз (сухость кожи) характеризуется появлением сморщенности, шершавости и обезвоженности кожи. Гистологически ксероз характеризуется увеличением плотности рогового слоя и увеличением толщины зернистого слоя эпидермиса [58, 63].

Нарушение пигментации при фотостарении характеризуется появлением веснушек, лентиги, признаков диффузной необратимой гиперпигментации кожи, появлением симптомов каплевидного гипомеланоза. Веснушки представляют собой множественные пятна светло-коричневого цвета, округлой формы диаметром от 0,2 см до 0,5 см. Гистологически в них отмечается увеличение или уменьшение гипертрофических ДОФА-позитивных меланоцитов. При более выраженной степени фотоповреждения кожи характерно появление лентиги — множественных пятен светло-коричневого и коричневого цвета, неправильной и овальной формы, с четкими границами, диаметром до 1—2 см, с гистологическими признаками удлинения эпидермального гребня, увеличения количества и меланизации меланоцитов [63].

Диффузная стойкая гиперпигментация представляет собой участки необратимой гиперпигментации кожи, характеризующейся увеличением количества ДОФА-позитивных меланоцитов в эпидермисе [58, 63]. Каплевидный гипомеланоз проявляется развитием участков локальной необратимой депигментации кожи округлой формы диаметром от 0,2 до 0,5 см, не сливающимися между собой с преимущественной локализацией на коже конечностей. Гистологически характеризуется снижением количества атипичных меланоцитов [63].

К признакам выраженного фотостарения кожи относят развитие актинического эластоза, актинического кератоза, пойкилодермии, себорейного ретикуляр-

ного кератоза. Актинический эластоз характеризуется наличием бледно-желтых участков кожи с ромбовидными щелями и бороздками (*cutis rhomboidale nuchae*). Гистологически при актиническом эластозе отмечается формирование узловых скоплений эластических волокон в аморфном веществе сосочкового слоя дермы [59, 60, 63]. Пойкилодермия представляет собой комплекс дистрофических изменений кожи, характеризующийся сетчатой гиперпигментацией с телеангиэктазиями и участками атрофии кожи.

При актиническом кератозе характерно появление ограниченных участков гиперкератоза, покрытых плотными беловато-желтоватыми корочками, при гистологическом исследовании характерна ядерная атипия, эпидермальная гиперплазия и/или гипоплазия, воспаление в дерме. К клиническим симптомам фотостарения кожи относят и развитие ретикулярного себорейного кератоза как результат длительного воздействия ультрафиолетового излучения в виде пятен или плотных папул желтовато-коричневого цвета с бородавчатой поверхностью и роговыми кистами, которые формируются на местах лентиги. Гистологически они представляют собой маленькие роговые кисты, разбросанные вдоль тяжей базофильных клеток [56].

Сосудистые нарушения при фотостарении представлены развитием телеангиэктазий, венозных озер, пурпуры. Телеангиэктазии представлены участками стойкого расширения мелких сосудов кожи (артериол, капилляров) диаметром до 0,5—0,7 мм, локализующихся на различных закрытых участках кожного покрова. При гистологическом исследовании отмечается расширение сосудов, часто с атрофическими стенками. Венозные озера представляют собой доброкачественные сосудистые новообразования, которые возникают в результате расширения венул. Чаще всего они встречаются на губах, лице и ушных раковинах и гистологически характеризуются признаками расширения вен с атрофическими стенками. Пурпура представляет собой мелкие капиллярные кровоизлияния на коже за счет экстравазации эритроцитов и периваскулярного воспаления [62, 63].

К другим признакам фотостарения кожи относят также появление комедонов (как вариант синдрома Фавра — Рукошо) и гиперплазии сальных желез. Комедоны представляют собой кисты сально-волосяного фолликула (СВФ), в состав которого входят волосной фолликул, кератинизированная воронка, в полость которой слущиваются выстилающие ее кератиноциты; сальная железа и проток, соединяющий ее с воронкой. Содержимое кисты состоит из отшелушенных кератиноцитов, кожного сала и бактерий. Гиперплазия сальных желез характеризуется увеличением размера и диаметра устья сальных желез. Гистологически отмечается расширение пилосебащи-

онного фолликулярного отверстия и концентрическая гиперплазия сальных желез [55, 56, 63].

Таким образом, анализ данных литературы указывает, что процесс фотостарения кожи является многофакторным и многокомпонентным. Результатом длительного воздействия УФ-излучения на кожу является повреждение геномной ДНК, развитие мутаций ДНК, повреждение мембранных липидов, коллагеновых и эластических волокон, дегградация межклеточного вещества дермы, развитие хронического воспаления,

иммуносупрессия, нарушение меланогенеза и усиление ангиогенеза [9—18, 21, 47, 49].

Клинические проявления фотостарения характеризуются развитием ксероза, морщин, актинического эластоза, нарушениями пигментации, развитием новообразований (актинический кератоз, себорейный ретикулярный кератоз), кистозными изменениями сальных желез (комедоны, гиперплазия сальных желез), сосудистыми изменениями (пурпура, венозные озера, телеангиэктазии). ■

Литература

- Zins J.E., Moreira-Gonzalez A. Cosmetic procedures for the ageing face. *Clin Geriatr Med* 2006; 22: 709—28.
- Webster G.F. Common skin disorders in the elderly. *Clin Cornerstone* 2001; 4: 39—44.
- Bosset S., Barré P., Chalon A., Kurfurst R., Bonté F., André P., Perrier P., Disant F., Le Varlet B., Nicolas J.F. Skin ageing: clinical and histopathological study of permanent and reducible wrinkles. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 247—52.
- Krutmann J., Gilchrist B.A. Photoaging of skin. In: *Skin Aging* (Gilchrist B.A., Krutmann J., eds), Berlin: Springer-Verlag, 2006; 33—43.
- Rabe J.H., Mamelak A.J., Mc Elgunn P.J., Morrison W.L., Sauder D.N. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1—19.
- Just M., Ribera M., Monso E., Lorenzo J.C., Ferrandiz C. Effect of smoking on skin elastic fibres: morphometric and immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 85—91.
- Tsukahara K., Moriwaki S., Hotta M., Fujimura T., Kitahara T. A study of diurnal variation in wrinkles on the human face. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 169—74.
- Stege H., Roza L., Vink A., Grewe M., Ruzicka T., Grether-Beck S. and Krutmann J. Enzyme plus light therapy to repair immunosuppressive effects on human skin damaged by ultraviolet B-radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 179—5.
- Ravanat J.L. et al. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem. Photobiol. B* 2001, 63, 88—102.
- Courdavault S. et al. 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.
- Voll R.E., Herrmann M., Roth E.A., Stach C., Kalden J.R., Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997; 390, 350—351.
- Sander C.S., Chang H., Salzman S., Müller C., Ekanayake-Mudiyanselage S., Elsen P., Thiele J. Photoaging is Associated with Protein Oxidation in Human Skin *In Vivo Journal of Investigative Dermatology* 2002; 118, 618—625.
- 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.
- Levine R.L., Stadtman E.R. Oxidative modification of proteins during aging. *Exp Gerontol.* 2001 Sep; 36 (9): 1495—502.
- 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.
- 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.
- Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2000; 16: 239—44.
- Oh J.H., Kim A., Park J.M. et al. Ultraviolet B-induced matrix metalloproteinase- and -3 secretions are mediated via PTEN/Akt pathway in human dermal fibroblasts. *J Cell Physiol* 2006; 209: 775—85.
- Ballard J.W., Dean M.D. The mitochondrial genome: mutation, selection and recombination. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 667—72.
- Sudel K.M., Venzke K., Knussmann-Hartig E. et al. Tight control of matrix metalloproteinase-1 activity in human skin. *Photochem Photobiol* 2003; 78: 355—60.
- Berneburg M., Grether-Beck S., Kurten V., Ruzicka T., Briviba K., Sies H., Krutmann J. Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Biol Chem* 1999; 274: 15 345—9.
- Berneburg M., Gattermann N., Stege H., Grewe M., Vogelsang K., Ruzicka T., Krutmann J. Chronically ultraviolet-exposed human skin shows a higher mutation frequency of mitochondrial DNA as compared to unexposed skin and the hematopoietic system. *Photochem Photobiol* 1997; 66: 271—5.
- Wallace D.C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992; 256: 628—32.
- Cortopassi G.A., Shibata D., Soong N.W. et al. A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7370—4.
- Cortopassi G.A., Shibata D., Soong N.W. et al. A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7370—4.
- DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656—68.
- Birch-Machin M.A., Tindall M., Turner R. et al. Mitochondrial DNA deletions in human skin reflect photo- rather than chronologic aging. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 149—52.
- Grether-Beck S., Oliazola-Horn S., Schmitt H., Grewe M., Jahncke A., Johnson J.P., Briviba K., Sies H., Krutmann J. Activation of transcription factor AP-2 mediates ultraviolet A radiation- and singlet oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule-1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14586—91.
- Srivastava S., Moraes C.T. Double-strand breaks of mouse muscle mtDNA promote large deletions similar to multiple mtDNA deletions in humans. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 893—902.
- Yang J.H., Lee H.C., Lin K.J. et al. A specific 4977-bp deletion of mitochondrial DNA in human ageing skin. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 386—90.
- Xu Y., Shao Y., Voorhees J.J. et al. Oxidative inhibition of receptor-type protein-tyrosine phosphatase kappa by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes. *J Biol Chem* 2006; 281: 27 389—97.
- Fisher G.J., Talwar H.S., Lin J. 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—40.

33. Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S. et al. Molecular basis of suninduced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature* 1996; 379: 335—9.
34. Garmyn M., Yarosh D.B. The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin cells. In: *Photodermatology* (Lim H.W., Honigsman H., Hawk JLM, eds). New York: Informa Healthcare, 2006; 41—50.
35. Fisher G.J., Kang S., Varani J. et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462—70.
36. Pittelkow M.R., Coffey R.J. Jr, Moses H.J. Keratinocytes produce and are regulated by transforming growth factors. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 548: 211—24.
37. Heldin C.H., Miyazono K., ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390: 465—71.
38. Shi Y., Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685—700.
39. Dijke P., Hill C.S. New insights into TGF-beta-Smad signalling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265—73.
40. Hayashi H., Abdollah S., Qiu Y. et al. The MAD-related protein Smad7 associates with the TGF-beta receptor and functions as an antagonist of TGFbeta signaling. *Cell* 1997; 89: 1165—73.
41. Quan T., He T., Kang S. et al. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 499—506.
42. Quan T., He T., Voorhees J.J. et al. Ultraviolet irradiation blocks cellular responses to transforming growth factor-beta by down-regulating its type-II receptor and inducing Smad7. *J Biol Chem* 2001; 276: 26349—56.
43. 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: 741—51.
44. Fisher G.J., Datta S., Wang Z. et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest* 2000; 106: 663—70.
45. Quan T., He T., Shao Y. et al. Elevated cysteine-rich 61 mediates aberrant collagen homeostasis in chronologically aged and photoaged human skin. *Am J Pathol* 2006; 169: 482—90.
46. Angel P., Szabowski A., Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene* 2001; 20: 2413—23.
47. Kang S., Fisher G.J., Voorhees J.J. Photoaging: pathogenesis, prevention and treatment. In: *Geriatric Dermatology* (Gilchrest BA, ed.). Philadelphia: WB Saunders, 2001; 643.
48. Ruland J., Mak T.W. Transducing signals from antigen receptors to nuclear factor kappa B. *Immunol Rev* 2003; 193: 93—100.
49. Rijken F., Kiekens R.C., Bruijnzeel P.L. Skin-infiltrating neutrophils following exposure to solar-simulated radiation could play an important role in photoaging of human skin. *Br J Dermatol* 2005; 152: 321—8.
50. Varani J., Spearman D., Perone P. et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. *Am J Pathol* 2001; 158: 931—5.
51. Eller M.S., Hadshiew I.M., Puri N. et al. The single-stranded telomeric DNA induces DNA damage responses. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 756.
52. Allsopp R.C., Vaziri H., Patterson C., Goldstein S., Younglai E.V., Futcher A.B., Greider C.W., Harley C.B. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, v. 89, 10 114—10 118.
53. Olovnikov A.M. (Stember, 1973). A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol* 41 (1): 181—90.
54. Miyamura Y., Coelho S.G., Wolber R., Miller S.A., Wakamatsu K., Zmudzka B.Z., Ito S., Smuda C., Passeron T., Choi W., Batzer J., Yamaguchi Y., Beer J.Z., Hearing V.J. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res* 2007; 20: 2—13.
55. Noblesse E., Nizard C., Cario-André M., Lepreux S., Pain C., Schnebert S., Tateb A., Kurfurst R. Skin ultrastructure in senile lentigo. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19 (2): 95—100.
56. Вольф К. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 2. М: Бином 2012.
57. Montagna W., Kirchner S., Carlisle K. Histology of sun-damaged human skin. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 907—18.
58. Bhawan J., Oh C.H., Lew R. et al. Histopathologic differences in the photoaging process in facial versus arm skin. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 224—30.
59. Brenner M., Hearing V.J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 539—549.
60. Seite S., Zucchi H., Septier D., Igondjo-Tchen S., Senni K., Godeau G. Elastin changes during chronological and photo-ageing: The important role of lysozyme. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 980—7.
61. Warren R., Gartstein V., Kligman A.M., Montagna W., Allendorf R.A., Ridder G.M. Age, sunlight and facial skin: A histologic and quantitative study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 751—60.
62. Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C., Varani J., Kang S. & Voorhees J.J. (1997). Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine*, 337 (20), 1419—1428.
63. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I., eds), 6th edn. New York: McGraw Hill, 2003; 1386—98.
64. Gilchrest B.A. (1990). Skin aging and photoaging. *Dermatology Nursing*, 2 (2): 79—82.

об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по лечебной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

М.Б. Жилова — к.м.н., зав. отделением физиотерапии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

А.А. Кубанова — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье