Jana Janovska

Ādas novecošanās pazīmju novērtējums pacientiem ar metabolisko sindromu pēc substitūcijas ar selēnu

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – internā medicīna

Rīga, 2021

RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Jana Janovska

ORCID 0000-0002-3607-4218

Ādas novecošanās pazīmju novērtējums pacientiem ar metabolisko sindromu pēc substitūcijas ar selēnu

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. asociētais profesors **Jānis Kīsis**, Rīgas Stradiņa universitātē

Dr. med. asociētā profesore **Jūlija Voicehovska**,
Rīgas Stradiņa universitātē

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. profesore **Regīna Kleina**, Rīgas Stradiņa universitātē

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta
“Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei
Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu

Rīga, 2021

Anotācija

Ievads. Ādas novecošanās ir sarežģīta bioloģiska parādība, kas sastāv no divām komponentēm, kas savstarpēji pārklājas: iekšējās (īstās novecošanās) un ārējās. Iekšējā novecošanās galvenokārt ir ģenētiski noteikta un neizbēgama pārmaiņa, kas attiecināma tikai uz laika gaitu. Tā atgādina novecošanos, kas ir novērojama lielākajā daļā iekšējo orgānu, un tās pamatā esošie mehānismi, visticamāk, ir saistīti ar samazinātu proliferācijas spēju, kas noved pie šūnu novecošanās un ādas šūnu biosintētiskās aktivitātes izmaiņām. Metaboliskā sindroma gadījumā viens no patoģenētiskajiem mehānismiem ir oksidatīvais stress, kas uztur organismā un arī ādā hronisku latentu iekaisumu. Oksidatīvais stress, kas, pēc vairākiem viedokļiem, ieņem centrālo patoģenētisko lomu metaboliskā sindroma attīstībā, ir proksidantu / antioksidantu disbalansa stāvoklis, kura gadījumā reaktīvo skābekļa formu (*reactive oxygen species*) kopējais apjoms organismā pārsniedz organisma antioksidatīvās aizsardzības spējas. Reaktīvo skābekļa formu pārpalikums var izraisīt lipīdu, proteīnu oksidāciju un DNS oksidatīvo bojājumu.

Mērķis. Darba mērķis bija pētīt ādas fotonovecošanās pazīmes un izvērtēt selēna terapijas efektivitāti pacientiem ar metabolisko sindromu, Latvijas iedzīvotājiem.

Materiāli un metodes. Tika veikts prospektīvs pētījums, kurā bija iesaistīti 196 abu dzimumu pacienti no profesora Jāņa Ķīša privātprakses. Pētījumā pavisam tika izmeklēti 165 metaboliskā sindroma pacienti, kā arī 31 praktiski vesels pacients (kontroles grupa). Tika veikta ādas dermatoskopiska klīniskā diagnostika, laboratoriska izmeklēšana (oksidatīvā stresa noteikšana, bioķīmiskās analīzes), histoloģiska izmeklēšana (ādas *punch* biopsija). Ādas glikācijas gala produktu mērīšanai izmantots aparāts *AGE Reader*.

Rezultāti. Mediānais vidukļa apkārtmērs metaboliskā sindroma pacientiem ir 95 cm, kontroles grupā – 78 cm; mediānais ķermeņa masas indekss metaboliskā sindroma pacientiem ir 28,1 kg/m², kontroles grupā – 23,5 kg/m² ($p < 0,001$); zema blīvuma lipoproteīnu līmenis metaboliskā sindroma pacientiem ir 3,7 mmol/L, kontroles grupā – 3,0 mmol/L ($p < 0,001$); triglicerīdu līmenis metaboliskā sindroma pacientiem ir 1,9 mmol/L, kontroles grupā – 1,0 mmol/L ($p < 0,001$). Mediānais arteriālais asinsspiediens metaboliskā sindroma pacientiem ir 130/82 mmHg, kontroles grupā – 118/78 mmHg ($p < 0,001$). Ar aparātu *AGE Reader* mērot glikācijas gala produktu kumulāciju ādā, metaboliskā sindroma pacientiem tā ir 2,0 AU un kontroles grupā – 1,5 AU ($p = 0,015$). Pacientiem ar metabolisko sindromu atšķirībā no kontroles grupas ir novērotas šādas ādas novecošanās pazīmes: dispigmentācija, seborejiskā keratoze un telangiektāzija, aktīniskā keratoze un *acanthosis nigricans* atradne (hiperpigmentācija, ādas sabiezējums, papilomatoze). No dermoskopiskām pazīmēm ir

novērojami paplašināti asinsvadu kapilāri, pastiprināts pigmenta tīklojums. Savukārt histoloģiskā atradne ir ādas hiperkeratoze un epidermas sabiezējums, novēro arī dermas elastozī ar ekstracelulārās matricas degradāciju un perivaskulāro infiltrāciju ar dermas kapilāru sašaurinājumu. Summējot un analizējot novecošanās pazīmes ādā, dermoskopiskās izmaiņas un oksidatīvā stresa parametrus, tika izstrādāts ādas novecošanās indekss (ĀNI), aprakstu sk. 2. pielikumā. Metaboliskā sindroma pacientiem ĀNI (mediāna = 6) ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu (mediāna = 4).

Secinājumi. Pacientiem ar metabolisko sindromu oksidatīvais stress raksturīgs ar paaugstinātu malondialdehīda (MDA) līmeni (kontroles grupā mediānais MDA = 2,82; metaboliskā sindroma pacientiem mediānais MDA = 2,99) un paaugstinātu superoksīda dismutāzes (SOD) aktivitāti (kontroles grupā mediānais SOD = 1512, metaboliskā sindroma pacientiem mediānais SOD = 1545). Tika pierādīta MDA un SOD kā agrīnu biomarkšieru nozīme metaboliskā sindroma pacientu novērošanā un ārstēšanā, metaboliskā sindroma profilaksē. Ādas novecošanās indekss, kura sastāvā ir integrētas savstarpējas sakarības starp ādas izmaiņām un brīvo radikāļu bojājumu, proti, ādas novecošanās indekss (mediāna = 6), pacientiem ar MetS ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupas mediāno ādas novecošanās indeksu (mediāna = 4), ($p=0,005$). Ņemot vērā oksidatīvā stresa īpatnības metaboliskā sindroma pacientiem, proti, MDA, SOD un brīvo radikāļu izraisītas ādas novecošanās pazīmju (kseroze, lentigo, *acanthosis nigricans*) savstarpējās likumsakarības, tiek secināts par MDA un SOD nozīmi pacientu novērošanā un ārstēšanā, metaboliskā sindroma profilaksē.

Atslēgvārdi: metaboliskais sindroms, oksidatīvais stress, ādas novecošanās, brīvie radikāļi.

Abstract

Skin aging is a complex biological phenomenon consisting of two overlapping components: internal (true aging) and external. OS, which is believed to play a central pathogenic role in the development of MetS, is a state of prooxidant / antioxidant imbalance in which the net amount of Reactive Oxygen Species (ROS) exceeds the body's antioxidant defenses. Excess ROS can cause lipid, protein oxidation, and oxidative damage to DNA.

MetS is a syndrome, of which main symptoms are obesity, insulin resistance (IR), dyslipidemia and hypertension or high blood pressure. About a third of the adult population in developing countries is currently classified as having MetS according to various criteria (Moore and Chaudhary, and Akinyemiju, 2017). The use of AO has been observed to reduce the OS and inflammatory response involved in the development of MetS (Soory, 2012).

The effects of selenium on the expression and secretion of inflammatory and OS biomarkers have been studied *in vitro* and *in vivo* in experimental MetS models as well as in humans. There are many studies in the literature on various parameters influenced by blood selenium (Se) levels, such as C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and retinol-binding protein (Rayman, 2000; Alissa and Bahijri, and Ferns, 2003). Intake of Se and other AOs is associated with lower C-reactive protein (CRP) in women, indicating a possible anti-inflammatory effect of dietary AO. The above is also relevant in Latvia but has not been studied. There are patients with diabetes, light skin phototype, MetS, cardiovascular diseases in Latvia, but visual changes do not give a complete picture of the aging processes in the skin.

Aim of the study. To study the signs of skin photoaging and evaluate the effectiveness of AO therapy in patients with MetS in the Latvian population.

Tasks of the study:

1. Evaluate MetS symptoms and skin parameters in MetS patients and control groups.
2. Identify and describe the signs of skin aging in the group of MetS patients (visually, as well as using dermatoscopic and histological examination).
3. Evaluate the skin changes after organic selenium substitution.
4. Evaluate the interrelationships between MetS symptoms, OS parameters and skin changes in MetS patients and control groups.

Hypothesis: AO substitution improves skin aging parameters in MetS patients.

Keywords: metabolic syndorme, oxidative stress, skin ageing, free radicals.

Saturs

Anotācija	2
Abstract	4
Darbā izmantotie saīsinājumi	7
Ievads	9
Darba mērķis	12
Darba uzdevumi	12
Darba hipotēze	12
Darba novitāte	13
1. Materiāli un metodes	14
1.1. Projekta pētījuma uzbūve, pētījuma dizains	14
1.2. Primāro datu iegūšanas metodes vai sekundāro datu avoti	16
1.3. Pētnieciskā projekta sadarbības partneri	18
1.4. Datu statistiskās analīzes metožu uzskaitījums un izvēles pamatojums	18
1.5. Materiāli un metodes	19
2. Literatūras apskats	20
2.1. Ādas uzbūve	20
2.1.1. Ādas bioloģiskā barjera un lipīdu slānis	21
2.1.2. Ādas barjera, filagrīns	24
2.1.3. Sausa āda	25
2.2. Ādas novecošanās teorijas	26
2.2.1. Fizioloģiskās ādas novecošanās pazīmes un patoloģiskās ādas novecošanās pazīmes	28
2.2.2. Ādas paātrinātas novecošanās riska faktori	29
2.2.3. Paātrinātas ādas novecošanās izpausmes, fotonovecošanās	30
2.3. UV starojums un ādas novecošanās tā rezultātā	31
2.4. Ādas imūnā sistēma; adaptīvā un iegūtā, tās funkcijas	34
2.4.1. Ādas imūnā sistēma	34
2.4.2. Ādas imūnās sistēmas trīs posmu atbildes reakcijas koncepts	36
2.4.3. Langerhansa šūnas	36
2.4.4. Birbeka granulas	38
2.4.5. Ādas imunitāte un D vitamīns	39
2.4.6. Ādas imūnā sistēma un UV starojums	40
2.5. Oksidatīvais stress (OS) un tā ietekme uz ādu. Antioksidanti un selēns	42
2.6. Metaboliskais sindroms (Mets)	46
2.6.1. Āda, MetS un ksenobiotiķi	48
2.6.2. Ar MetS biežāk asociētās ādas slimības	49
2.6.3. <i>Acanthosis nigricans</i>	50
2.6.4. MetS ietekme uz paātrinātu ādas novecošanos	51
2.7. Ādas novecošanās indekss	53
2.7.1. Ādas izmaiņas BR ietekmes dēļ	53
2.7.2. Mitohondriju bojājums	56
2.7.3. DNS	57
2.7.4. Iekšējā / ārējā novecošanās, izmaiņas šūnās	58
2.7.5. Uztveramais vecums	60
3. Rezultāti	64
3.1. Aprakstošā statistika kvalitatīviem datiem	64
3.2. Aprakstošā statistika kvantitatīviem datiem	65

3.3. Atkarīgu izlašu testi	81
3.3.1. <i>McNemar</i> testa rezultāti	81
3.3.2. Vilkoksona testa rezultāti	88
3.4. Ādas novecošanās indekss	89
3.4.1. Metode	89
3.4.2. Apskate	89
3.4.3. Ādas novecošanās indeksa prognozēšana atkarībā no to ietekmējošiem faktoriem	89
4. Diskusija	91
Secinājumi	100
Praktiskās rekomendācijas	102
Publikācijas par pētījuma tēmu	103
Literatūras saraksts	104
Pateicības	113
Pielikumi	114

Darbā izmantotie saīsinājumi

ABL	augsta blīvuma lipoproteīns
AD	atopiskais dermatīts
AGE	glikācijas gala produkti (angl. <i>Advanced glycation</i>)
Ag	antigēns
AhR	arilhidrokarbona receptors
AH	arteriāla hipertensija
AN	<i>acanthosis nigricans</i>
ĀNI	ādas novecošanās indekss
ĀIS	ādas imūnā sistēma
AO	antioksidants
AU	attiecināmas vienības (angl. <i>attributed units</i>)
BCC	bazālo šūnu karcinoma (angl. <i>basal cell carcinoma</i>)
BG	Birbeka granulas
BR	brīvie radikāļi
CD	cukura diabēts
COX-1	ciklooksigenāze 1
COX-2	ciklooksigenāze 2
CRO	C-reaktīvais olbaltums
DMF	dabīgais mitrinošais faktors
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
ERC	endosomālais pārstrādes nodalījums (angl. <i>endosomal recycling compartment</i>)
FOXO	transkripcijas faktors
Glu	glikoze
Hol	holesterīns
SSK-10	Starptautiskā slimību klasifikācija (angl. <i>International classification of disease</i>)
SOD	superoksīda dismutāze
IDF	Starptautiskā diabēta asociācija (angl. <i>International Diabetes Federation</i>)
IGF	augšanas faktors 1 (angl. <i>interstitial growth factor</i>)
IL-6	interleikīns-6
IR	insulīna rezistence
ķMI	ķermeņa masas indekss
KVS	kardiovaskulārās slimības
LHš	Langerhansa šūnas

LP	lipīdu peroksidācija
LTB	leikotriēns B
MACE	kardiāls notikums (angl. <i>major cardiac event</i>)
MDA	malondialdehīds
MetS	metaboliskais sindroms
MMP	matrices metaloproteināze
MMP-1	metaloproteināze-1
OS	oksidatīvais stress
PVO	Pasaules Veselības organizācija
P53	audzēja proteīns (angl. <i>tumor protein p53</i>)
PM	cietā daļiņa (angl. <i>particulate matter</i>)
ROS	brīvie skābekļa radikāļi (angl. <i>reactive oxygen species</i>)
SCC	plakanšūnu karcinoma (angl. <i>squamous cell carcinoma</i>)
SIRT1	sirtuīns 1
Se	selēns
SPF	saules aizsargfiltrs (angl. <i>sun protective filters</i>)
TEA	telangiektāzija
TG	triglicerīdi
TNF-beta	audzēja nekrozes faktors beta (angl. <i>tumour necrosis factor-beta</i>)
TOR	antagonista augšanas citokīns
T2DM	otrā tipa cukura diabēts (angl. <i>type 2 diabetes mellitus</i>)
UV	ultravioleta starojums
UVI	ultravioletais indekss
UVA	ultravioletais starojums A
UVB	ultravioletais starojums B
UVC	ultravioletais starojums C
ZBL	zema blīvuma lipoproteīns

Ievads

Ādā novērojamie procesi ir tuvākais ceļš informācijas iegūšanai par novecošanos. Sākot ar ādas maigumu un gludumu zīdaiņa vecumā, elastīgumu jaunībā un beidzot ar tās grumbaino tekstūru vecumdienās, āda atklāj visredzamākās novecošanās izpausmes. Mūsdienās cilvēkiem pieaug interese par novecošanās procesiem, par to, kā paildzināt jaunību, tāpēc šie jautājumi būtu jāpēta sīkāk. Lai gan jau eksistē lieliski apkopojumi par ādas novecošanās tēmu, pastāv prasība pēc arvien jaunām zināšanām.

Diemžēl ārsti un veselības aprūpes darbinieki bieži vien nepievērš uzmanību problēmām, diskomfortam un satraukumam, ko rada ādas novecošanās procesi. Pastāv plaši izplatīts nepareizs uzskats, ka ādas nepilnības ir vienkārši kosmētiski traucējumi, kuru ārstēšanai noder liels pretnovecošanās krēmu un losjonu sortiments, kas pieejams vietējā aptiekā, bet pietrūkst izpratnes par novecošanās gaitu un ādas saistību ar pārējām organisma sistēmām. Daudzi no pieejamiem pretnovecošanās līdzekļiem satur cerības raisošas sastāvdaļas kā, piemēram, antioksidantus, vitamīnus, barības vielas, augu valsts līdzekļus un senos tautas medicīnas līdzekļus, taču bieži vien to efektivitāte un drošība nemaz netiek pārbaudīta. Bieži sastopamās ādas slimības, nevēlamās ādas pārmaiņas var nebūt nāvējošas, taču tās pasliktina dzīves kvalitāti. Hroniski niezoši izsitumi var pazemināt pašapziņu, traucēt miegu, tos bieži vien pavada depresija, sociālā izolācija un izskata pasliktināšanās.

Ādas novecošanās ir sarežģīta bioloģiska parādība, kas sastāv no divām komponentēm, kas savstarpēji pārklājas: iekšējās (īstās novecošanās) un ārējās. Iekšējā novecošanās lielā mērā ir ģenētiski noteikta un ir neizbēgama pārmaiņa, kas attiecināma tikai uz laika gaitu. Tā atgādina novecošanos, kas ir novērojama lielākajā daļā iekšējo orgānu, un tās pamatā esošie mehānismi, visticamāk, ir saistīti ar samazinātu proliferācijas spēju, kas noved pie šūnu novecošanās un ādas šūnu biosintētiskās aktivitātes izmaiņām.

Ārējo novecošanos izraisa vides iedarbība, galvenokārt ultravioletais (UV) starojums, un tā tiek novērota saules iedarbībai pakļautajās zonās (fotonovecošanās) un izpaužas kā ādas grumbu, pigmentētu bojājumu, nevienmērīgas hipopigmentācijas un aktīnisko keratožu klātbūtne. Tā ietver izmaiņas šūnu biosintēzes aktivitātē un parasti noved līdz izteiktai dermālās matricas dezorganizācijai.

Fotonovecošanās izpausmēm raksturīgs hronisks iekaisums ādā, kas attīstās uz pārmērīga UV starojuma fona (Danos et al., 2016). Fotonovecošanās klīniskās izpausmes anglu valodā pieejamā zinātniskajā literatūrā kopumā sauc par *sun-damaged skin* – āda, kas ir bojāta saules ietekmes rezultātā. Šīs problēmas aktualitāte ir saistīta ar to, ka fotobojaājuma rezultātā āda kļūst plānāka, ādas funkcionālais stāvoklis pasliktinās – pavājinās barjerfunkcija,

termoregulācijas un estētiskās funkcijas. Fotonovecošanās klīniskās izpausmes ir ādas sausums, ādas elasticitātes samazināšanās, krunku un krunciņu parādīšanās, ādas lobīšanās, ādas krāsas izmaiņas, pigmentācijas traucējumi.

Kaitīgā UV starojuma ietekme uz ādu ir zināma, bet pēdējos gados ir pierādīts, ka UV starojums – UVA un UVB – ir tiešs ādas vēža etioloģiskais faktors (Balmain, Yuspa, 2014).

Pasaules Veselības organizācija (PVO) raksturo mākslīgos UV avotus kā 1. pakāpes kancerogēnus (Cutler, 1991). Viena no nopietnākajām UV starojuma izraisītajām sekām ir imūnsupresijas attīstība, epidermā samazinoties Langerhansa šūnu skaitam. Imūnsupresijas laikā paaugstinās malignitātes risks, jo organisma reparācijas mehānismi var laikus nenostādīt. Galvenās ādas imūnās sistēmas elementi ir: keratinocīti, Langerhansa šūnas, T limfocīti un melanocīti (Hong Y, 2015).

Visi UV starojuma veidi – UVA, UVB, UVC – var bojāt kolagēnās šķiedras, kā arī paātrināt ādas novecošanos. UVA un UVB starojums destruē A vitamīnu. UVA starojums penetrē dziļi, bet neizraisa apdegumu. Agrāk uzskatīja, ka tas nav tik kaitīgs, bet tagad ir pierādīts (Egambaram OP, 2019), ka tas sekmē ādas vēža attīstību caur dezoksiribonukleīnskābes (DNS) bojājumu. UVA nebojā DNS tieši, salīdzinot ar UVB un UVC, bet tas rada reakktīvos ķīmiskos starpproduktus, tādus kā hidroksila un skābekļa radikāļus, kas savukārt bojā DNS.

Viens no ādas novecošanās paātrināšanas iekšējiem faktoriem ir liekais svars, centrālā tipa aptaukošanās, t. sk. metaboliskais sindroms (MetS), kas mūsdienās ir definēts kā atsevišķa nozoloģija. MetS ir sindroms, kura galvenie raksturīgie simptomi ir iekšējo orgānu aptaukošanās, insulīna rezistence (IR), samazināts ABL-holesterīna daudzums un paaugstināts triglicerīdu daudzums asinīs jeb dislipidēmija un arteriālā hipertensija. Aptuveni trešdaļa no pieaugušo populācijas attīstītajās valstīs šobrīd tiek klasificēti kā MetS slimnieki atbilstoši dažādiem kritērijiem (Moore and Chaudhary, and Akinyemiju, 2017). Kopumā pasaulē ir vairāk nekā 360 miljoni iedzīvotāji ar MetS diagnozi, un tiek prognozēts, ka līdz 2030. gadam pacientu skaits varētu sasniegt pat vairāk nekā 550 miljonus.

Ir pierādīts, ka cilvēkiem ar MetS ādas novecošanās pazīmes attīstās ātrāk, salīdzinot ar cilvēkiem bez šī sindroma, pieņemot, ka tie dzīvojuši līdzīgos apstākļos.

MetS izraisa priekšlaicīgu ādas novecošanos, kam raksturīgas šādas ādas strukturālās izmaiņas:

- āda priekšlaikus kļūst plānāka;
- pavājinās ādas funkcionālais stāvoklis;
- āda vairs nespēj veikt savas normālās, bioloģiskās funkcijas, t. i., barjerfunkciju, imūno funkciju, receptoro un termoregulācijas funkciju (Uzuncakmak et al., 2018).

Ja tiek traucēta ādas barjerfunkcija, āda intensīvāk zaudē mitrumu, kļūst sausa, kas savukārt izraisa pārmērīgu ādas zvīņošanos, ragveida slāņa sabiezējumu, piešķir ādai pelēcīgu nokrāsu, ādas caurejamība palielinās, kas savukārt sekmē dažādu ādas slimību attīstību: seboreju, atrofisko dermatītu, psoriāzi, ekzēmu u. c. slimības. Ādas aizsargbarjeras disfunkcija var mazināt imūnsistēmas kapacitāti, var nekontrolēti veidoties izmaiņas šūnās, tiek traucēta normāla apoptoze, un rodas iespējas šūnu ļaundabīgai klonālajai attīstībai. Uzkrātās nekontrolētās izmaiņas paātrina ādas novecošanos.

MetS gadījumā viens no patoģenētiskajiem mehānismiem ir oksidatīvais stress (OS), kas uztur organismā, arī ādā, hronisku latentu iekaisumu. OS, kas, pēc vairākiem viedokļiem, ieņem centrālo patoģenētisko lomu MetS attīstībā, ir prooksidantu / antioksidantu disbalansa stāvoklis, kura gadījumā reaktīvo skābekļa formu *reactive oxygen species* (ROS) kopējais daudzums organismā pārsniedz organisma antioksidatīvās aizsardzības spējas. ROS pārpalikums var izraisīt lipīdu, proteīnu oksidāciju un DNS oksidatīvo bojājumu. Šo procesu sauc par lipīdu peroksidāciju (LP), un tas noved pie agrīnas aterosklerozes attīstības pacientiem ar MetS un ar to saistītām komplikācijām (Pans, Roberts and Sindhu, 2009). Oksidanti sāk aktivēt šūnu reakcijas, kas sagrauj olbaltumvielas, lipīdus, DNS, un tā rezultātā epidermā attīstās bazālo keratinocītu nevienmērīga proliferācija, keratinizācijas procesu traucējumi, nelīdzena raga slāņa sabiezēšana, keratinocītu displāzija (diskeratoze, kas ir ādas *pre maligns* stāvoklis). Dermā brīvo radikāļu (BR) ietekmes rezultātā attīstās hronisks latents iekaisums, kas bojā elastīgās šķiedras (notiek to homogenizācija, sabiezēšanās, fragmentācija un savīšanās, samazinās šķiedru diametrs un skaits). Piemēram, saules kumulatīvās darbības rezultātā ādā palielinās BR daudzums, kas var izraisīt tā saukto solāro elastozī. Tiek norādīts, ka OS potenciāli inducē iekaisumu un palielina aptaukošanos un ar to saistīto slimību risku. Iekaisuma reakcija, kas norisinās baltajos taukaudos, tiek asociēta ar ciklu, kurš noved pie IR, aterosklerozes un citām tipiskām MetS izmaiņām. Tādējādi MetS ietver tādu parametru kombināciju, kas predisponē indivīdus 2. tipa cukura diabēta (CD) un kardiovaskulāro slimību (KVS) attīstībai (Dandona et al., 2004, 2005).

MetS raksturīgās IR parametri ir konstatēti pacientiem ar agrīnu androgēnu alopēciju, *hidradenitis suppurativa* un *rosacea*. Tā kā MetS var novest līdz KVS un 2. tipa CD attīstībai, pacientu agrīna diagnosticēšana būtu ļoti svarīga, tajā skaitā jāveic IR kontrole. MetS ārstēšana var uzlabot arī ādas stāvokļa smagumu. Šī savstarpējā saistība starp ādas slimībām un MetS ir ļoti interesants temats turpmākiem pētījumiem. Antioksidanti (AO) vai vielas, kas novērš citu molekulu oksidēšanos, ir uztura faktori, kas saistīti ar MetS (Gregorio, 2016). Ir novērots, ka AO lietošana samazina OS un iekaisuma reakciju, kas ir iesaistīta MetS attīstībā (Soory, 2012).

In vitro un *in vivo* pētījumos ar eksperimentāliem MetS modeļiem, kā arī ar cilvēkiem ir pētīta selēna ietekme uz iekaisuma un OS biomarkieru ekspresiju un sekrēciju. Literatūrā ir daudz pētījumu par dažādiem parametriem, ko ietekmē selēna (Se) līmenis asinīs, piemēram, par C-reaktīvo proteīnu, interleikīnu-6, audzēja nekrozes faktoru-alfa, interleikīnu-1 beta un retinolu saistošo proteīnu (Rayman, 2000; Alissa and Bahijri, and Ferns, 2003). Se un citu AO uzņemšana ir saistīta ar zemāku C-reaktīvo olbaltumvielu (CRO) līmeni sievietēm, kas norāda uz uztura AO iespējamo pretiekaisuma iedarbību. Turklāt tiek domāts, ka augsts selēna patēriņš samazina OS un iekaisuma radīto slimību risku un ir saistīts ar izmaiņām lipīdu metabolismā. Iepriekš minētais ir aktuāls arī Latvijā, bet nav pētīts. Latvijā sastopami pacienti ar cukura diabētu, gaišu ādas fototipu, MetS, sirds un asinsvadu slimībām, bet vizuālās izmaiņas nedod pilnīgu priekšstatu par novecošanās procesiem ādā.

Darba mērķis

Latvijas iedzīvotājiem pētīt ādas fotonovecošanās pazīmes un izvērtēt selēna terapijas efektivitāti pacientiem ar MetS.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Izvērtēt metaboliskā sindroma simptomus un ādas parametrus sindroma pacientu un kontroles grupās, pētīt fizikālos, instrumentālos un laboratoriskos datus.
2. Identificēt un aprakstīt ādas novecošanās pazīmes sindroma pacientu grupā (vizuāli, kā arī lietojot dermatoskopisku un histoloģisku izmeklēšanu).
3. Izvērtēt ādas izmaiņas pēc organiska selēna substitūcijas.
4. Izvērtēt savstarpējās sakarības starp metaboliskā sindroma simptomiem, oksidatīvā stresa parametriem un ādas izmaiņām metaboliskā sindroma pacientu un kontroles grupās.

Darba hipotēze

Selēna substitūcija uzlabo ādas novecošanās parametrus metaboliskā sindroma pacientiem.

Darba novitāte

1. Pirmo reizi Latvijā tika aprakstītas ādas novecošanās pazīmes un oksidatīvā stresa parametri pacientiem ar metabolisko sindromu Latvijas populācijā.
2. Pirmo reizi tika padziļināti izpētītas, salīdzinātas un aprakstītas ādas struktūras histoloģiskās īpatnības metaboliskā sindroma pacientiem un pacientiem bez metaboliskā sindroma Latvijas populācijā uz selēna terapijas fonā.
3. Pirmo reizi tika noteikts un pārbaudīts ādas funkcionālais stāvoklis, izmantojot dermatoloģisku aparāturu, izvērtējot ādas mikroreljefu, fotonovecošanās pazīmes un sejas ādas kapilārus pacientiem ar metabolisko sindromu un bez tā.

1. Materiāli un metodes

1.1. Projekta pētījuma uzbūve, pētījuma dizains

Veikts prospektīvs pētījums, kurā bija iesaistīti 196 abu dzimumu pacienti. Prospektīvajā pētījumā pavisam tika izmeklēti 111 metaboliskā sindroma pacienti (MetS), kā arī 85 praktiski veseli pacienti (kontroles grupa). Pacienti tika sadalīti četrās grupās (1.1. att.):

1. grupa – pacienti ar MetS, kas substitūcijā lietoja selēnu;
2. grupa – pacienti bez MetS, kas substitūcijā saņēma selēnu;
3. grupa – pacienti bez MetS, kas nekādu substitūciju nesaņēma (kontroles grupa);
4. grupa – pacienti ar MetS, kas substitūcijā nelietoja selēnu.

1.1. attēls. Pētījuma dizaina shēma

Pētījums tika veikts starp Latvijas iedzīvotājiem, kas nokļuvuši Paula Stradiņa KUS un prof. Jāņa Ķīša privātp praksē.

1.1. tabula

Pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Pacientu iekļaušanas kritēriji	Pacientu izslēgšanas kritēriji
Pacienti laikā starp 2012. gada 1. janvāri un 31. decembri	Citā periodā
Pacienti ar metabolisko sindromu (IDF 2006)	Pacienti ar III–IV ādas fototipu
I–II <i>Fitzpatrick</i> ādas klasifikācijas fototips (sk. 1. pielikumu, <i>Fitzpatrick</i> klasifikācija)	Pacienti, kas jaunāki par 40 un vecāki par 55 gadiem
Pacientu vecums 40–55 gadi	Pacienti, kuriem anamnēzē bijušas sejas estētiskās operācijas, pīlingi, dermoabrazija

Pacientu iekļaušanas kritēriji	Pacientu izslēgšanas kritēriji
Anamnēzē nebija veiktas estētiskās operācijas	Pacienti, kas sauļojās vairāk par 20 reizēm gadā
Sauļošanās laikā izmantoja saules aizsarglīdzekļus (SPF)	Pacienti, kuri neizmantoja saules aizsarglīdzekļus
Neapmeklēja solārijus	Pacienti, kuri apmeklēja solārijus
Netika konstatētas hroniskas slimības (onkoloģiskas slimības, psoriāze, sēnīte, onihomikoze)	Hroniskas slimības (onkoloģiskās saslimšanas, autoimūnās slimības, psoriāze, sēnīte, onihomikoze) esamība
Nelietoja glikokortikoidus	Pacienti ar glikokortikoīdu terapiju, perorālo kontraceptīvo terapiju
Pacienti nestrādāja ilgstoša UV starojuma iedarbības vietās (celtniecībā, būvniecībā, ceļa remontdarbos), atlēti.	Darbs, kas saistīts ar ilgstošu UV iedarbību uz ādu
Pacienti ar vidēju insolācijas pakāpi (saules ekspozīcija vidēja, visu sezonu pacienti pavadā Eiropas vidienē vai ziemeļdaļā)	Hipersensitivitāte uz selēnu vai to komponentiem

Pacienti kontroles grupai:

1. Pacienti bez MetS.
2. Vecuma grupa 40–55 gadi.
3. Gandrīz veseli cilvēki (nav hroniskas slimības, onkoloģiskas slimības).
4. I–II *Fitzpatrick* klasifikācijas ādas fototips.
5. Anamnēzē nav bijušas kosmētiskās operācijas.
6. Sauļošanās laikā izmantoja saules aizsarglīdzekļus (SPF filtrus).
7. Neapmeklēja solārijus.
8. Pacienti nelietoja glikokortikoidus.
9. Pacienti ar **vidēju insolācijas pakāpi** (saules ekspozīcija vidēja, visu sezonu pacienti pavadā Eiropas vidienē vai ziemeļdaļā).

Pētījumā iekļautie pacienti (1.1. tabula) lietoja selēnu (*SelenoPRECISE*, *PharmaNord*, Dānija) 200 µgrami dienā 3 mēnešus; pirms antioksidanta lietošanas tika izvērtēts izejošais selēna līmenis asins serumā. *SelenoPRECISE* no Dānijas firmas *PharmaNord* tika saņemts humānās palīdzības veidā; tas satur augstas kvalitātes selēnu un 1999. gadā tika reģistrēts kā uztura bagātinātājs Latvijas Pārtikas centrā (Atzinums Nr. 141).

56 pacientiem tika lokāli uz sejas ādas lietota selēnu saturoša kompozīcija uz ūdens bāzes (krēms).

Pētījumi tika veikti ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauju un izmeklējumu protokolu, piekrišanas protokols un līdzdalības anketa atbilst Eiropas Direktīvai “Teicama klīniskā prakse” un Helsinku Deklarācijai. Interesu konflikts nepastāv.

1.2. Primāro datu iegūšanas metodes vai sekundāro datu avoti

Darba gaitā tika analizēti primārie pacientu dati; veikti klīniski instrumentālie izmeklējumi: pacienta anketēšana, pacienta fizikālā izmeklēšana ar antropometrisku parametru noteikšanu (sk. 3. un 4. pielikumu). Tika noteikts ķermeņa masas indekss pēc formulas: ķermeņa masa (kg) / augums (m^2). Viscerāla tipa aptaukošanās noteikšanai (lietojot metramēru) tika mērīts vēdera apkārtmērs: sievietēm > 88 cm, vīriešiem > 102 cm. Asinsspiediens tika mērīts pēc Korotkova metodes.

Tika noteikti: MetS seruma asins komponentu parametri (glikozes līmenis tukšā dūšā, ZBL, ABL, kopējais holesterīna līmenis, triglicerīdi), OS parametri (selēns, SOD, MDH, GPx), D vitamīna un selēna līmenis asinīs. Kā arī no asins bioķīmiskajiem parametriem tika izvērtēti šādi rādītāji: CRO, IL-6 un TNF-beta kā iekaisuma marķieri.

Laboratorisko analīžu veikšanai visiem pētījuma dalībniekiem no rīta tukšā dūšā ņēma no vēnas asinis, asinis savāca vakutainerā, kur kā antikoagulantu izmanto *LiHep*. Pētījumā tika izmantoti ķīmiski tīrie reaģenti *Merck analytical grade*.

Bioķīmijas analīzes tika veiktas **E. Gulbja laboratorijā**.

OS parametri (selēns, SOD, MDA, GPx) tika noteikti RSU Bioķīmijas laboratorijā (8.3. tab.).

Malondialdehīda (MDA) noteikšanas princips paredzēja noteikt atsevišķi MDA (sālsskābē) vai MDA kombinācijā ar HNE (metānsulfonskābes klātbūtnē). Divas molekulas 4- HNE un MDA, reaģējot ar N-metil-2-fenilindolu 45 °C, veidoja stabilu hromoforu ar absorbcijas maksimumu pie 586 nm (Esterbauer, 1990; Janero, 1990).

Cu, Zn-Superoksīda dismutāzes noteikšana tika veikta pēc automātiskas spektrofotometrijas saskaņā ar ražotāja instrukciju analizatoram *RX Daytona (Randox laboratories, Ltd.)*. Heparinizētas asinis centrifugēja ar 3000 rpm 10 minūtes un nosūca augšējo slāni. Pēc tam eritrocītus (Er) mazgāja trīs reizes ar izotonisko šķīdumu, centrifugējot katru reizi pēc katras mazgāšanas 10 minūtes ar 3000 rpm. Mazgātos eritrocītus (0,2 ml) lizēja līdz 2,0 ml ar aukstu redestilētu ūdeni, samaisīja un turēja 15 minūtes +4 °C temperatūrā. Lizātu atšķaidīja ar 0,01 mol/L fosfāta buferšķīdumu pH 7,0 tā, lai inhibēšanas procenti būtu starp 30 un 60 % (lizāta atšķaidījums cilvēku paraugiem – 25) (Woolliams et al., 1983).

Selēna fluorimetriskā metode pamatojās uz selēna reducēšanos līdz četrvērtīgiem savienojumiem, kuri ar 2,3-diaminonaftalēnu veidoja kompleksus, ko nolasīja pie ierosmes viļņa garuma 369 nm un emisijas viļņa garuma 518 nm ar maksimumu 518–515 nm robežās (Alfthan, 1984).

Glutationperoksidāze tika noteikta automātiski ar spektrofotometriju saskaņā ar ražotāja instrukciju analizatoram *RX Daytona (Randox laboratories, Ltd., Crumlin, AK)*. Glutationperoksidāze katalizēja kumenes hidroperoksīda klātbūtnē glutatona (GSH) oksidēšanos. Oksidētais glutatons (GSSG) tālāk glutationreduktāzes (GR) un NADPH ietekmē pārvērtās reducētā formā – GSH, vienlaikus oksidējoties NADPH par NADP⁺. Glutationperoksidāzes aktivitāte atbilda absorbcijas kritumam pie 340 nm, ko izraisīja NAPH oksidēšanās. Viena vienība atbilda fermenta daudzumam, ko izraisīja 1,0 μM NADPH oksidēšanās par NADP⁺ 1 minūtē pie 340 nm 37 °C temperatūrā.

Ādas struktūra un ādas stāvoklis tika izvērtēti **dažādos etapos**, sākot ar vizuālo apskati, izmantojot ādas novecošanās indeksu (ĀNI) (8.3. tab.), un turpinot ar dermatoloģisko profesionālo aparāturu (*Dermlite DL3*), kur tika konstatētas ādas priekšlaicīgas novecošanās īpatnības un izvērtēts ādas novecošanās indekss (2. pielikums).

Ādas klīniskās diagnostikas pamatelementi:

Ādas vizuālā apskate (sk. 5. pielikumu), kuras gaitā tika izvērtēts ādas dermatoloģiskais statuss, tās kopējais stāvoklis (krāsa, turgors, lobīšanās), kā arī izvērtētas pamatproblēmas (poru paplašināšanās, mikroreljefa nelīdzenums, krunciņas). Svarīgi ņemt vērā, ka veselas ādas izpausmes ir līdzena āda bez hipo un/vai hiperpigmentācijas, labs tonuss (ādas turgors), krunku, rētu vai citu ādas defektu neesamība (ādai ir laba tekstūra), kā arī vesela āda, kas nav sausa (laba ādas hidratācijas pakāpe), ādas slimību klīnisko izpausmju trūkums, laba imunitāte pret ārējās vides faktoriem un infekcijām (1.2. tabula).

1.2. tabula

Pētījumā veiktie izmeklējumi

Pacienta izmeklēšana, ādas klīniskā izmeklēšana, optiskā dermatoskopija
<ul style="list-style-type: none"> • KMI (kg/ m²); • vidukļa apkārtmērs, cm; • asinsspiediena mērīšana pēc Korotkova metodes; • ādas dermatoloģiskais stāvoklis, tās kopējais stāvoklis (krāsa, turgors, lobīšanās); • izvērtētas pamatproblēmas (poru paplašināšanās, mikroreljefa nelīdzenums, krunciņas); • hipo un/vai hiperpigmentācijas, seborejiskās keratozes, <i>lentigo solaris</i>, <i>keratosis actinica</i>, <i>acanthosis nigricans</i>

Asins bioķīmiskā analīze
<ul style="list-style-type: none"> • Glikoze tukšā dūšā; • ZBL, ABL, kopējais holesterīns, triglicerīdi; • OS parametri (SOD, MDH, GPx, selēns); • 25(OH)D līmenis serumā; • iekaisuma marķieri: CRO;
Ādas <i>punch</i> biopsija, histopatoloģiskā un imūnohistoķīmiska izmeklēšana (ādas preparātu izvērtēja gaismas mikroskopā 400 reižu lielā palielinājumā)
<ul style="list-style-type: none"> • ādas novecošanās marķieri (kolagēns, fibrīns, elastīns); • asinsvadu kapilāru stāvoklis, kapilāru blīvums (CD3, CD31, CD34-); • CD68 (makrofāgi)
Instrumentālie lietojamie rīki
<ul style="list-style-type: none"> • Optiskais dermatoskops <i>Dermlite DL3</i>; • <i>Age Reader</i> glikācijas pakāpes noteikšanai (ādā ar autofluorescences iekārtu); • <i>ARamoSG</i> aparāts: TEA un dispigmentācijas, ādas mikroreljefa noteikšanai; • ĀNI izveidošana un lietošana

1.3. Pētnieciskā projekta sadarbības partneri

1. *Pharma Nord ApS: Sadelmagervej 30-32, DK-7100, Vejle, Denmark*. Humānās palīdzības veidā. *Phone: (+45) 75 85 74 00; Fax: (+45) 75 85 74 74*.
2. RAKUS Patoloģijas centrs, profesore Regīna Kleina.
3. RSU Bioķīmijas laboratorija.
4. ERAF projekts “Jauna dermokosmētikas līdzekļa izstrāde pacientiem ar metabolisko sindromu ādas barjerfunkcijas atjaunošanai”; vienošanās Nr. 2014/0024/2DP/2.1.1.1.0/14/APIA/VIAA/076.
5. E. Gulbja laboratorija, Rīga, Latvija, humānās palīdzības veidā (līguma Nr. PEM-13-2013).

1.4. Datu statistiskās analīzes metožu uzskaitījums un izvēles pamatojums

Iegūtie dati tika ievadīti *Microsoft Excel* tabulā, pēc tam apstrādāti statistiski un analizēti SPSS programmā ar 22.0 programmas versiju. Atbilstoši vispārējiem principiem “p” vērtība 0,05 tika uzskatīta par divpusējo testu rezultātu statistikas ticamības sliekšni. Darba gaitā tika izmantots Kolmogorova–Smirnova tests. Kvantitatīvie mainīgie normāli sadalītie dati tika aprakstīti ar aritmētisko vidējo un standartnovirzi; dati, kas nebija normāli sadalīti, – ar mediānu un kvartīlēm. Kategoriskie jeb kvantitatīvie mainīgie tika raksturoti ar procentuālo proporciju.

Visu mainīgo saistība tika analizēta ar *Spearman* korelācijas palīdzību (1.3. tabula). Atkarīgu izlašu salīdzināšanai izmantoti *Vilkoksona* un *McNemar* testi.

1.3. tabula

Pētījuma mainīgie

Atkarīgie mainīgie	Neatkarīgie mainīgie
ĀNI	Ķermeņa masas indekss
Dislipidēmija	SOD
Arteriālā hipertensija	-
Centrālā tipa aptaukošanās	-
Insulīna rezistence	-
UV pārmērīga ekspozīcija	-
Fotonovecošanās	-
Antioksidantu deficīts	-
Augsts ādas pre-maligno stāvokļu risks (aktīniskās keratozes)	-

1.5. Materiāli un metodes

Tika apsekoti pavisam 196 pacienti. Datu analīzē izmantotas datorprogrammas *MS Excel* un *SPSS 22*. Datu analīzē tika izmantota literatūra (Teibe and Berķis, 2001; Teibe, 2007). Lai pieņemtu lēmumu par parametriskās vai neparametriskās statistikas lietošanu, kvantitatīviem datiem tika aprēķināts Kolmogorova–Smirnova tests ar Lilleforsas korekciju. Lielākā daļa mainīgo lielumu neatbilda normālajam sadalījumam ($p \leq 0,05$), tāpēc tika lietota neparametriskā statistika. Tika lietotas vairākas statistikas metodes.

- Aprakstošā statistika; kvalitatīviem datiem frekvences; kvantitatīviem datiem mediānas un kvartīles viesiem pacientiem kopā un pa pētījuma 4 grupām.
- Lai noskaidrotu Se terapijas efektivitāti, kvalitatīviem datiem tika lietots McNemar tests; kvantitatīviem datiem Vilkoksona tests.
- Lai noskaidrotu visu mainīgo lielumu savstarpējo saistību, tika lietota Spirmena rangu korelācija.
- Lai prognozētu ādas novecošanās indeksu atkarībā no to ietekmējošiem faktoriem, tika lietota lineārās regresijas analīze.

2. Literatūras apskats

2.1. Ādas uzbūve

Āda ir ķermeņa ārējā audu sega, tās laukums ir 1,5–2 m². Dermā atrodas matu saknes, sviedru un tauku dziedzeri. Tauku dziedzeri izstrādā sebumu, kas ir ādas aizsargbarjera un sastāv no taukskābēm, attīra organismu no liekā holesterola daudzuma (Zhou et al., 2012). Sebuma produkcijas potenciālā loma lipīdu un holesterola homeostāzē, tā ietekme uz MetS un saistība ar vairākām ādas slimībām (*acanthosis nigricans* (AN), akne, apdegumi) ir ļoti daudz apspriesta (Zhou et al., 2012). Ādai ir daudzveidīgas funkcijas. Vesela āda ne tikai aiztur mikroorganismus, bet tai ir pat baktericīdas īpašības. Āda pilda termoregulācijas, estētisko, barjeras, sensoro, sekretoro, kā arī fotoprotektīvo funkciju. Diennakts laikā caur ādu izdalās 1 % no visa organisma ūdens daudzuma. Ādas biezums dažādās ķermeņa daļās ir atšķirīgs: no 0,5 līdz 5 mm. Ādu ar dziļākiem audiem saista zemāda. Epidermu veido daudzkārtains plakans pārragots epitēlijs. Epidermas biezums variē no 0,03 līdz 1,5 mm un vairāk. Visbiežākā tā ir plaukstās un pēdās. Epiderma sastāv no 5 šūnu kārtām:

1. Bazālais slānis (*stratum basale*). Visas šī slāņa šūnas ir saistītas ar bazālo membrānu. Nozīmīga ir ciešas jūgles zona. Tās ir cilindriskas šūnas, starp kurām atrodas melanocīti, kuru citoplazmā ir pigmenta melanīna graudiņi.
2. Dzeloņainais slānis (*stratum spinosum*). Dzeloņainajā slānī atrodas Langerhansa šūnas. Šīs šūnas fagocitē melanīnu no melanocītu izaugumiem.
3. Graudainais slānis (*stratum granulosum*). To veido 3–4 plakanu šūnu kārtas. *Stratum granulosum* satur dimanta formas šūnas. Šūnas akumulē keratohialīna granulas, iestarpinātas starp to fibrilām. Tur novērojama galveno šūnu organelļu bojāeja un keratohialīna granulu parādīšanās. Keratohialīns satur 2 galvenos preteīnus: profilagīnu, kas ir nākamais filagrīns un kam ir loma keratīna šķiedru agregācijā, un involukrīnu – domāts ādas šūnu “aploksnes” radīšanā. Ir arī lamelāras granulas, kas satur polisaharīdus, glikoproteīnus un lipīdus. Tie tiek izdalīti starpšūnu telpā un piedalās kā cements, kas tur kopā *stratum spinosum* šūnas. Filagrīns ir nozīmīgs dabīgs ādas mitrinošais faktors, jo spēj piesaistīt nesālīdzināmi lielāku ūdens masu. Piedalās starpšūnu saistvielas radīšanā. Nozīmīga ir cieša jūgles zona, virs kuras esošo struktūru saistība ir tieši atkarīga no lipīdiem un dabīgiem mitrinošajiem faktoriem, kļaudīna degradācijas, kas palielina caurlaidību.
4. Spīdīgais slānis (*stratum lucidum*). To veido 1–2 šūnu kārtas.

5. Raga slānis (*stratum corneum*). To veido daudzas pārragotu šūnu kārtas. Zvīņās jeb raga plātnītēs ir ragviela – keratīns un gaisa pūslīši. Keratīna sastāvā ir līdz 5 % sēra. Virsējās raga plātnītes pastāvīgi atdalās un nomainās ar jaunām, kas nāk no dziļākiem slāņiem.

Dermā ir ādas saistaudi. Dermas biezums ir 0,5–5 mm. Tai izšķir kārpiņu slāni un tīklaino slāni. Kārpiņu slānis atrodas tieši zem epidermas, to veido irdenie nenoformētie saistaudi, kuros atrodas daudz šūnu un asins kapilāru, kas nodrošina epidermas trofiku. Kārpiņu slānī var atrasties gludo miocītu kūlīši, kas daļēji var būt saistīti ar mata cēlājmuskuli. Tīklainais slānis sastāv no blīviem nenoformētiem saistaudiem. Šajā slānī ir biezi kolagēno šķiedru kūlīši, kā arī elastīgās šķiedras. Sevišķi daudz kolagēno šķiedru ir sejas ādā. Retikulārajā slānī atrodas matu saknes, sviedru un tauku dziedzeri. Retikulārā slāņa kolagēnās šķiedras ir saistītas ar zemādu.

Hipoderma piešķir ādai noteiktu kustīgumu. Zemādas saistaudos ir daudz taukšūnu, tādēļ tos sauc par zemādas taukaudiem. Šie audi ir organisma tauku depo, un ar tiem ir saistīta organisma siltuma regulācija.

Ādas pigments: gandrīz visiem cilvēkiem āda ir pigmentēta, izņemot albīnus, kuriem ādā pigmenta nav. Ādas pigments – melanīns – veidojas no tirozīna. Melanīns absorbē ultravioletos starus un tādējādi pasargā ādu no šo staru kaitīgās iedarbības. Visvairāk pigmenta ir sejas un muguras ādā, vismazāk – vēdera ādā. Ādas pigments atrodas epidermā un dermā. Epidermā tas var būt melanocītos, kā arī epitēlijšūnās. Epidermas epitēlijšūnas nespēj sintezēt melanīnu, tās uzņem no melanocītiem izsviestos gatavos pigmenta graudiņus. Epidermā esošās Langerhansa šūnas un makrofāgi pigmentu fagocitē. Galvas smadzenēs pilda neiroendokrīno funkciju un detoksifikācijas funkciju, savukārt taukaudos palīdz izvadīt brīvos radikāļus (Michaela Brenner et al., 2010). Ķermeņa ādas krāsu nosaka melanīns (eimelanīns un feomelanīns), kas tiek sintezēts melanocītos un akumulējas specifiskās organellās, melanosomās, kuras pēc nobriešanas nonāk keratinocītos. Dzeltenu krāsu nosaka retinoīdi. Melanocīti diferencējas no to priekštečiem, kurus sauc par melanoblastiem. Melanoblastu / melanocītu diferenciāciju regulē audi, īpaši keratinocīti, kuri sintezē endotelīnu, hepatocītu augšanas faktoru un granulocītu-makrofāgu stimulējošo faktoru (Hirobe, 2011).

2.1.1. Ādas bioloģiskā barjera un lipīdu slānis

Ikdienā āda tiek kairināta ar eksogēniem un endogēniem faktoriem, tādiem kā mehānisks bojājums, UV starojums, ķīmikālijas, temperatūras izmaiņas, patogēniem (baktērijas, vīrusi, sēnītes) un ķīmiskiem faktoriem (alerģēni, iritanti, kosmētiskās vielas). Pie

endogēniem faktoriem pieder diētas komponentes, sintētiskie vitamīni, metabolisma sabrukšanas produkti (2.1. tabula). Ādai ir sava bioloģiskā barjera, ciešā jugles zona, kas aizsargā to gan no ārējās vides faktoriem, gan arī no pārmērīga ūdens zuduma un izžūšanas. Provocējošie faktori, kas var pasliktināt ādas fizioloģisko barjeru, ir minēti 2.1. tabulā.

2.1. tabula

Ādas bioloģiskās barjeras ietekmējošie faktori

Provocējošie faktori	
Eksogēnie faktori / Endogēnie faktori	Dzīvesveids
Pazemināts mitrums	Diēta
Psihologiskais stress	Medikamenti
Sausa āda	Aptaukošanās
Augsta temperatūra (ekvatoriāli)	Alkohols / Smēķēšana
UV starojums	Pārmērīga ādas macerācija

Ādas bioloģisko barjeru veido pārragotais keratinocītu materiāls un intracelulārie lipīdi (keramīdi, holesterols, taukskābes), kas pasargā no ūdens un elektrolītu zuduma. Ādai diennaktī jāražo aptuveni 100–150 mg lipīdu, lai aizvietotu ūdens zudumu, kas rodas fizioloģiskās deskvamācijas rezultātā. Lipīdi kompleksā ar keratinocītiem izveido ādas lipīdu barjeru (2.1. att.).

2.1. attēls. **Ādas lipīdu barjera** (Som, 2012)

Raga slāņa lipīdi veido aptuveni 20 % no visa raga slāņa tilpuma, kas tiek “sakārtoti” lamelārajos ķermenīšos. Lipīdu sastāvs ir individuāls, bet pārsvarā tas ir: 50 % keramīda (ūdens necaurlaidības nodrošināšanai), 25 % holesterola, līdz 20 % brīvo taukskābju, stearilesteri un holesterola sulfāti. Lipīdu deficīts pavājina raga slāņa spēju atzūrt ūdeni, samazina ādas elasticitāti un plasticitāti. Ādas bioloģiskā barjera ir atkarīga no ādas pH, temperatūras, hidratācijas, ādas mikrobioma. Ja cilvēkam ir bojāta ādas aizsargbarjera, tiek pastiprināti zaudēti

ūdens – transepidermālais ūdens zudums – un klīniski āda kļūst sausa, raupja, niezoša, var pat attīstīties plaisas (2.2. att.), (2.3. att.).

2.2. attēls. Sausa āda ar transepidermālo ūdens zudumu (personīgs zīmējums)

2.3. attēls. Transepidermālais ūdens zudums sausas ādas gadījumā (personīgs zīmējums)

Keratinocītos tiek producēts dabīgais mitrinošais faktors (DMF), angļu valodā pieejamā literatūrā *nature moisturizing factor*, kuram ir svarīga nozīme ādas mitrināšanā un keratinocītu diferenciācijā. DMF ādā saglabā mitrumu un samazina kairinājumu no apkārtējās vides faktoriem (2.3. att.). DMF nelielā daudzumā tiek sekretēts arī tauku un sviedru dziedzeros, bet keratinocīti to sintezē keratohialīnās granulās. DMF sastāvā ir hidrofilie komponenti. Aminoskābes veido aptuveni 40 %: glicīns, serīns, 30 % – organiskās skābes, 9 % – ogļhidrāti, un pārējais ir urīnskābe, glikozamīni, kreatinīns, citrāts, Ca, K, Mg, fosfāti, hlorīni, dažādi peptīdi. No vecuma atkarīgas izmaiņas novēro ciešās jūgles zonā (*tight junction zone*), kur ir samazināta tās komponentu *claudin-1* un *occluding* ekspresija, kas ir kritiski saistīts ar kladīna 6 līdzdalību barjerfunkcijā (Alan, 2017). DMF samazināšanos ietekmē pārlietu liels kontakts ar ūdeni (macerācija), sauss gaiss, UV starojums (pietiek ar 1 minimālu eritematozu devu) un pārlietu agresīva ādas attīrīšana. Atopiska dermatīta un psoriāzes gadījumā nosaka šī faktora deficītu. Līdz ar nodzīvotajiem gadiem keratohialīna granulu skaits samazinās, kas arī samazina dabīgā mitrinošā faktora daudzumu. DMF deficīta gadījumā ādā mainās elasticitāte

un samazinās tās hidratācija, kas var sekmēt plaisu attīstību ar tālākas ādas barjeras funkcijas pavājināšanos un patogēnu / kairinātāju iekļūšanu ādā.

2.1.2. Ādas barjera, filagrīns

Āda kalpo kā nozīmīga barjera, aizsargājot iekšējos orgānus un noturot ūdeni ķermeņa iekšienē, vienlaikus aizsargājot pret daudzām kaitīgām ārīgām ķīmikālijām un mikrobiem. Ādas barjeras funkciju ietekmē tādi faktori kā ādas hidratācijas pakāpe, ādas oklūzija (piemēram, valkājot cimdus), ādas lipīdu saturs, vecums un dzimums (Dao un Kazin, 2007; Fluhr et al., 2010; Julander et al., 2018; Ramos-e-Silva et al., 2012). Turklāt domājams, ka arī ģenētiskie faktori ietekmē ādas barjeras darbību (Winge et al., 2011). Barjerfunkcija ir nozīmīga ādas mitruma nodrošināšanai. Mitrinošā efekta sasniegšanai nepieciešami vairāki faktori, piemēram, DMF atjaunošanās, palielināta kolagēna ekspresija un matricas metalloproteāžu (MMP) nomākšana (Seo et al., 2005; Hu and Kitts, 2005). Papildus ādas mitrināšanai šie faktori arī uzlabo ādas elastību, pretgrumbu iedarbību un padara gludāku ādas struktūru (Homebeck, 2003). DMF ir tādi kā keramīds, filagrīns un lorikrīns; filagrīna mutācija ir viens no nozīmīgākajiem riska faktoriem atopiskā dermatīta (AD) attīstībā (Irvine et al., 2011). Viens no galvenajiem ādas barjeras proteīniem ir filagrīns (kodēts ar FLG). Filagrīns (atvasināts no angl. *filament aggregating protein*) ir strukturāls ādas proteīns, kas mijiedarbojas ar starpfilamentiem – keratīniem. Filagrīns saistās pie keratīna filamentiem epitēlija šūnās (profilaments). Filagrīnam hidroksilizējoties, veidojas aminoskābes, kas palīdz noturēt ūdeni ādā un ir nozīmīgs faktors adekvātai ādas barjerai. Prefilagrīns tiek ražots keratinocītos epidermas *stratum granulosum*, tad sadalīts filagrīnā un transportēts uz ārējo slāni, *stratum corneum*, kur tas tiek iestrādāts ādas barjeras struktūrās vai tālāk sadalīts glutamīnā, arginīnā, histidīnā un to metabolītos, kas uztur ādas mitruma līmeni (Thyssen and Kezic, 2014). Individīdiem ar mutāciju filagrīna gēnā var attīstīties sausa āda, atopiskais dermatīts, ihtioze, ekzēma. Filagrīns, kam ir galvenā loma keratinocītu fiziskās izturības nodrošināšanā, apvienojot keratīna kūlišus, piedalās gan epidermas hidratācijā, gan barjeras funkcijā. Filagrīna gēna mutācijas var izraisīt imunoloģisko disregulāciju un sekojošu specifisku IgE antivielu sintēzi un sekrēciju, kas darbojas pret absorbētiem alergēniem, veicinot noslieci uz ādas barjeras traucējumiem. Dažādi proiekaisuma citokīni, tostarp ciklooksigenāze 2 (COX2) un prostaglandīns E2 (PGE2), izmantojot signālu kaskādi, var izraisīt ādas iekaisumu. Vairāki pētījumi parādījuši, ka COX2 / PGE2 / kodola faktora kappaB (NFκB) signālu aktivēšana un filagrīna nomākums ādā ir raksturīgs pacientiem ar atopisko dermatītu. Tomēr šo divu signalizēšanas ceļu mijiedarbība un veids, kā to savstarpējā iedarbība palielina ādas barjeras

disfunkcijas risku, joprojām ir neskaidrs. DMF sistēmā ietilpst dažādas hidrofilas vielas, kas *stratum corneum* rodas no šūnu membrānu lipīdiem. Urīnviela (koncentrācijā līdz 10 %) un pienskābe (koncentrācijā 5–10 %) arī ir DMF komponenti. DMF nodrošina aizsargbarjeru ādai, novēršot ūdens zudumu, patogēnu kolonizāciju un toksisko vielu un alergēnu iekļūšanu. UV starojuma ietekmē transurokānskābe tiek pārveidota par cisurokānskābi, tādējādi samazinot ādas jutīgumu pret ultravioletajiem stariem, kā arī tai ir imūnmodulējoša īpašība.

Arilhidrokarbona receptors (AhR) ir ķīmisks sensors, kas bagātīgā daudzumā atrodas epidermas keratinocītos. Oksidatīvie AhR ligandi inducē BR veidošanos. Tomēr antioksidatīvie AhR ligandi kavē BR veidošanos, aktivizējot ar kodola faktoru eritroīdu-2 saistīto faktoru-2, kas ir galvenais slēdzis AO signālu vadīšanā. Turklāt AhR signālu vadīšana paātrina epidermas galīgo diferenciāciju, bet pārmērīga paātrināšana ar oksidatīviem ligandiem, piemēram, dioksīniem, var izraisīt hlorakni un iekaisumu. Tomēr AO fitoķīmiskie ligandi inducē labvēlīgu epidermas diferenciācijas paātrinājumu, kas atjauno ādas barjeras traucējumus. Regulēta diferenciācijas molekulu, piemēram, filagrīna, ekspresija notiek caur AHR-OVOL1 asi. Šī AHR-OVOL1 sistēma ir spējīga neutralizēt ādas barjeras disfunkciju T-helperu 2. tipa iekaisuma gadījumā (Thyssen and Kezic, 2014).

2.1.3. Sausa āda

Sausa āda jeb kseroze (angl. *xerosis*) ir bieži sastopams ādas stāvoklis, kas izpaužas ar ādas raupjumu, lobīšanos, niezi un apsārtumu. Kseroze var būt kādas iekšējās slimības vai dermatozes simptoms, bet var attīstīties arī veselam cilvēkam pārliekas mazgāšanās dēļ. Kserozes pamatā ir bojāts ādas raga slānis, attīstās dehidratācija, jo keratinocīti nespēj noturēt ūdeni un ir mainītas to atjaunošanās spējas. Sausa āda samazina dzīves kvalitāti, īpaši smagas kserozes gadījumā, kad ir skartas rokas, plaukstas, seja, kas ietekmē darba produktivitāti un sociālo kontaktu. Sausās ādas izraisītie faktori un provocējošie faktori ir atspoguļoti 2.2. tabulā.

Sausas ādas izraisošie faktori

Individuālās īpašības	Iedzimtā predispozīcija
Provocējošie faktori	Vecums
Slimības	Atopiskais dermatīts, psoriāze, hipotiroidisms
Palaidējfaktori	Temperatūra, mitrums, saules ekspozīcija, kondicionieri, apkure
Ķīmiskās vielas	Ziepes / vannas putas, parfimērija, detergenti
Fiziskie kairinātāji	Berze, radiācija, nobrāzums

Filagrīns saistās pie keratīna filamentiem epitēlija šūnās (profilaments). Filagrīnam hidroksilizējoties, veidojas aminoskābes, kas palīdz noturēt ūdeni ādā un ir nozīmīgs faktors adekvātai ādas barjerai (2.4. att.). Individīdiem ar mutāciju filagrīna gēnā var attīstīties sausa āda, atopiskais dermatīts, ihtioze, ekzēma (A Pons-Guiraud et al., 2007).

2.4. attēls. Filagrīna granulas normālas ādas pacientam un granulu deficīts (Ring, 2016)

2.2. Ādas novecošanās teorijas

Lai gan ir ierosinātas vairākas novecošanās teorijas, pašlaik nav vienprātības šajā jautājumā (Kunlin, 2010). Ādas novecošanos var iedalīt šādos pamatveidos: viens, ko regulē ģenētika, – fizioloģiska ādas novecošanās; otrs, ko ietekmē ārējie vides faktori – saule, smēķēšana, pārmērīga alkohola lietošana. Respektīvi, endogēnā un eksogēnā ādas novecošanās teorija. Padziļinātāk pētot, endogēnā novecošanās teorija ir ģenētiski determinēts novecošanās process, kas ir balstīts uz telomēru garumu; terminālās daļas no hromosomām saīsinās ar katru

šūnas ciklu. Kad telomēras sasniedz kritisko izmēru, šūnu cikls apstājas vai ieslēdzas apoptozes mehānisms (Toussaint, 1994). Tā ir hronoloģiskā ādas novecošana, kas korelē ar nodzīvotajiem gadiem, tas ir fizioloģisks process un nav novēršams.

Faktori, kas ietekmē endogēno novecošanos:

- OS, kas tiks aplūkots vēlāk. BR bojā šūnu DNS tiešā vai netiešā veidā, izraisot proteīnu un lipīdu oksidāciju.
- Glikācija jeb glikozes gala produktu akumulācija ādā, kas inhibē DNS, proteīnu un lipīdu fizioloģisko darbību.

Eksogēnā novecošanās teorija savukārt attiecas uz apkārtējās vides kumulatīvas ietekmes izraisītu ādas novecošanos. BR normāla metabolisma rezultātā producējas no skābekļa, veicinot novecošanās procesus. UV starojums bojā telomēras un paātrina šūnas novecošanos. UV starojuma ietekmes rezultātā rodas latents iekaisums un OS (Zegarska, 2010). Pēc citiem autoriem, ādas novecošanās teorijas savukārt var iedalīt 1) programmētajā un 2) bojājumu un kļūdu teorijā. Programmētajai teorijai ir trīs apakškategorijas:

1. Programmētā ilgdzīve, kas ir ģenētiski determinēta (Davidovic et al., 2010).
2. Endokrinopātiju un endokrinoloģisko slimību novecošanās teorija. Bioloģiskais pulkstenis, mijiedarbojoties ar hormoniem, kontrolē novecošanās ātrumu, kā arī paātrinātas novecošanās risku. Galvenā loma šeit ir insulīna un IGF-1 (IIS) kaskādēm (Van Heemst, 2010; Cornelius, 1972).
3. Imunoloģiskā teorija: ādas imūnās sistēmas kapacitāte līdz ar nodzīvotajiem gadiem fizioloģiski pavājinās, līdz ar to palielinās iekaisuma procesi, infekciju slimības, tiek traucēta ādas fizioloģiskā barjera, tā rezultāts ir paātrināta novecošanās un šūnu nāve (Rozemuller, 2005).

Bojājumu un kļūdu teorija iekļauj šādus apakšvariantus:

1. *Wear and tear* teorija – “nodiluma” teorija. Šūnas un audi satur vitāli svarīgas daļas, kas laika gaitā no nemitīgas lietošanas “nodilst”, izraisot novecošanos.
2. Izdzīvošanas kapacitātes teorija. Pastāv uzskats, jo vairāk šūnu kājiņas bazālā membrāna tiek pakļauta brīvo radikāļu oksigenizācijai, jo īsāks ir šūnas mūžs (Brys and Vanfleteren, and Braeckman, 2007).
4. Krusteniskās saites teorija. Krusteniskās saites blakus produktu akumulācija proteīnos izraisa šūnu un audu bojājumu, kas paātrina ādas novecošanos.
5. Brīvo radikāļu teorija. Šūnu kodols, lipīdi, proteīni, cukuri ir ļoti jutīgi pret BR negatīvo ietekmi. BR, iespējams, ir viens no galvenajiem iemesliem enzīmu / gēnu kaskādē, kas atbild par šūnu novecošanos un ādas paātrinātu novecošanos.

6. Somatiskās DNS kļūdu teorija. Ja DNS polimerāzes laikus nav spējīgas reparēt defektus, kas ir radušies, attīstās somatiskās DNS bojājums un priekšlaicīga novecošanās (Hormesis, 2010).

Turklāt ādas novecošanās saistīta ar kaloriju daudzuma uzņemšanu ikdienā. Jau 20. gadsimta 30. gados tika pierādīts, ka kaloriju daudzuma redukcija paildzina dzīvildzi. 1990. gadā *Michael Ristow* grupa apstiprināja teoriju, kas šis efekts ir nenoliedzami saistīts ar BR klātbūtni, kas sekundāri izraisa paaugstinātu AO aizardzības kapacitāti (Back and Braeckman, 2012; Haigis and Yankner, 2010; Zheng, 2014).

2.2.1. Fizioloģiskās ādas novecošanās pazīmes un patoloģiskās ādas novecošanās pazīmes

Fizioloģiskā ādas novecošanās ir dabisks novecošanās process, kas sākas no 20 gadu vecuma. Ar vecumu ādā samazinās kolagēna, elastīna un hialuronskābes produkcija, āda nespēj noturēt ūdens molekulas un kļūst plānāka, ādas elastīgums zūd un normālās ekspresijas līnijas padziļinās. Fizioloģiski tas norit pakāpeniski un šīs izmaiņas var nebūt redzamas desmitiem gadu (Cutler, 1991).

Cilvēka āda atspoguļo pirmās novecošanās pazīmes, ko ietekmē:

1) fizioloģiskie faktori:

- ģenētiskā predispozīcija;
- izmaiņas endokrinoloģiskajos orgānos;
- izmainīti noārdīšanās un degradācijas procesi organismā;

2) ārējie faktori:

- saules starojums;
- smēķēšana;
- uztura bagātinātāji, ksenobiotiķi;
- ārējās vides piesārņojums (Davidovic et al., 2010).

2.5. attēls. **Fotonovecošanās (kreisā pusē) un hronoloģiskā novecošanās (labā pusē)**
(Oba and Edwards, 2006)

Fizioloģiskās ādas novecošanās pazīmes:

- smalkas krunciņas;
- plāna un caurspīdīga āda;
- zemādas tauku slāņa mazināšanās;
- ādas sausums un niezēšana;
- sviedru sekrēcijas samazināšanās, termoregulācijas pavājināšanās;
- ādas matiņi kļūst baltāki;
- parādās nevēlamie mati vietās, kur agrāk nebija;
- matu izkrišana;
- nagu plātnīte kļūst plāna (Davidovic et al., 2010).

2.2.2. Ādas paātrinātas novecošanās riska faktori

Novecošanās, ko ietekmē ārējās vides faktori. Vairāki ārējās vides faktori, tādi kā smēķēšana, guļus stāvoklis uz sāniem, emocionālās mīmikas muskulatūras ekspresijas, provocē un ietekmē ātrāku fizioloģiskās novecošanās gaitu. Visizplatītākais cēlonis ir saule ar tās ultravioleto starojumu (Shigenaga and Hagen, and Ames, 1994).

Sejas izteiksme. Atkārtotas sejas kustības, mīmika izraisa sīkas krunciņas, kas ar laiku, atkārtojoties šīm kustībām, padziļinās. Katru reizi, kad iedarbinām sejas muskulatūru, sejas āda pielāgojas sejas izteiksmes formai un var redzēt līnijas, kas ar laiku pārvēršas par mīmikas krunciņām. Ar gadiem āda zaudē elastīgumu un zaudē spēju atgriezties fizioloģiskā līdzenuma stāvoklī.

Gravitācija. Gravitācija nepārtraukti pievelk mūs zemei, šī parādība attiecas arī uz sejas ādu, īpaši uz vaigiem, un pēc 50 gadu vecuma gravitācijas spēka rezultāts ir redzams ļoti spilgti: seja izskatās noslīdējusi, arī mutes kaktiņi noslīd, deguna gals nolaižas zemāk, acu plakstiņi

noslīd, augšlūpa pazūd, savukārt apakšlūpa kļūst lielāka, tas viss notiek gravitācijas spēka rezultātā.

Guļus stāvoklis. Atpūta uz spilvena vienā un tajā pašā pozīcijā gadiem ilgi izsauc paātrinātu krunciņu rašanos. Šīs krunciņas sauc par nogulēšanas pēdām. Sievietes biežāk guļ uz sāniem, tāpēc šīs krunciņas var parādīties uz vaigiem un zoda, vīrieši bieži guļ uz stingra spilvena, un šīs līnijas parādās uz pieres. Cilvēkiem, kas guļ uz muguras, šādu krunciņu nav.

Smēķēšana. Paātrināta ādas novecošanās ir arī smēķētājiem. Smēķēšana ir spēcīgs eksogēns faktors, kas stimulē bioķīmiskos procesus mūsu organismā, līdz ar to paātrina fizioloģisko novecošanās procesu. Pētījumi apliecinājuši, ka cilvēkiem, kuri smēķē vairāk par 10 cigaretēm dienā aptuveni 10 gadus, krunciņas ir dziļākas un āda izskatās vecāka nekā nesmēķētājiem šajā pašā vecuma grupā (Shigenaga and Hagen, and Ames, 1994).

2.2.3. Paātrinātas ādas novecošanās izpausmes, fotonovecošanās

Fotonovecošanās. Fotonovecošanās ir specifisks termins, ko lieto saistībā ar UV iedarbību. Šī kumulatīvā procesa rezultātā dermā notiek kolagēna destrukcija agrāk, nekā tas notiktu, ādai fizioloģiski novecojot. Saules starojums bojā kolagēnās šķiedras, izraisot izmainīta elastīna uzkrāšanos, kura rezultātā veidojas pirmās krunciņas, kas ar laiku padziļinās un kļūst arvien saskatāmākas, mainot ādas reljefu un līdzenumu. Šāda veida klīniskās izpausmes angļu literatūrā sauc par *sun-damaged skin* (Shigenaga and Hagen, and Ames, 1994).

Epidermas un dermas morfoloģiskās izmaiņas UV starojuma ietekmes rezultātā:

- UV starojuma ietekmes rezultātā epidermā notiek bazālo keratinocītu nevienmērīga proliferācija, keratinizācijas procesu traucējumi, nelīdzena raga slāņa sabiezēšana, attīstās keratinocītu displāzija (diskeratoze). Vizuāli diskeratoze izpaužas ar ādas lobīšanos, kā arī ar jaunveidojumiem un displāziju.
- Dermā BR ietekmes rezultātā attīstās hronisks, latents iekaisums, kas bojā šķiedrainās struktūras, visbiežāk elastīgās šķiedras (izveidojas šķiedru homogenizācija, sabiezēšanās, fragmentācija un savīšanās, samazinās šķiedru diametrs un skaits (saulainā elastoze)). Vizuāli elastoze izpaužas ar krunciņu parādīšanos.
- Turklāt ne mazāk svarīgs ādas fotonovecošanās faktors ir ādas mikroreljefa izmaiņas. Mikroreljefa izmaiņas ir vienas no agrīnākajām ādas fotonovecošanās izpausmēm un ir saistītas ar dermas papildārā slāņa elastozi un struktūru organizācijas traucējumiem (Cornelius, 1972). Fotonovecošanās problēmas aktualitāte ir saistīta ar to, ka ādas funkcionālais stāvoklis pasliktinās OS dēļ,

respektīvi, hroniska latentā iekaisuma rezultātā. Pavājinās ādas bioloģiskās funkcijas: barjerfunkcija, receptorās funkcijas, termoregulācijas un estētiskās funkcijas (Arking et al., 1996).

Fotonovecošanās izpausmes ir ādas sausums, ādas elasticitātes samazināšanās, krunku un krunciņu parādīšanās, ādas lobīšanās, ādas krāsas izmaiņas, pigmentācijas traucējumi (Kapahi and Boulton, and Kirkwood, 1999).

Fotonovecošanās process ir atkarīgs no 2 faktoriem:

- 1) no cilvēka ādas krāsas (gaišādaini, tumšādaini cilvēki) (1. pielikums);
- 2) no saules ekspozīcijas ilguma un intensitātes (ultravioletā starojuma indekss UVI).

Fotonovecošanās pazīmes:

- “vecuma” plankumi jeb pigmentētas ādas zonas, ko izraisa palielināts pigmenta šūnu (melanocītu) daudzums epidermā UV starojuma rezultātā;
- krunciņu attīstība vai to padziļināšanās;
- dzeltenīga ādas nokrāsa;
- sabiezēta āda;
- asins kapilāru parādīšanās uz ādas;
- ādas sausums un lobīšanās;
- ādas dispigmentācija (lentigo tipa pigmentācija);
- āda kļūst plānāka, un tās barjerfunkcijas samazinās;
- telangiektāzijas (TEA);
- seborejas keratoze, aktīniskā keratoze, *Favre-Racouchot* sindroms;
- ādas malignizācija (BCC, SCC, melanoma) (Wlaschek, 2001).

2.3. UV starojums un ādas novecošanās tā rezultātā

Par UV starojumu sauc to saules elektromagnētiskā starojuma daļu, kurā viļņu garums ir 100–400 nm (1 nanometrs ir 10^{-9} metri). To iedala trijās kategorijās (2.3. tabula).

2.3. tabula

Ultravioletā starojuma viļņa garuma sadalījums

Viļņa garums	Ultravioletā radiācija
315–400 nm	UVA
280–314 nm	UVB
100–280 nm	UVC

Saules stariem ejot cauri atmosfērai, visu UVC un 99 % no UVB radiācijas absorbē ozona slānis, ūdens tvaiki, skābeklis un oglekļa dioksīds, kas atrodas atmosfērā. Līdz ar to uz Zemes nonāk UVA radiācija un neliela daļa UVB radiācijas (Berneburg et al., 2000).

UV starojuma izraisītas ādas priekšlaicīgas fotonovecošanās klīniskās izpausmes:

- ādas dehidratācija (turgora un elasticitātes samazināšanās);
- epidermas bojājums un diskeratoze (apskatē: lobīšanās, ādas sausums, keratomas); kā bojājuma sekas parādās jaunveidojumi – displāzija;
- dermas pamatslāņa elastoze (apskatē: krunkas, krunciņas, ādas mikroreljefa izmaiņas);
- pigmentācijas traucējumi (apskatē: lentigo tipa pigmentācija un / vai dishromija (gaiši / tumši ādas plankumi)) (Rabe et al., 2006).

Āda, kura bērnībā hroniski tikusi pakļauta UV starojumam, vēlāk izskatās vecāka par faktisko vecumu. Āda fotonovecošanās dēļ kļūst plānāka. Elastīgās šķiedras salīp un kļūst amorfas, kas klīniski izpaužas kā dzeltenīga, bieza āda – aktīniskā elastoze. Hroniska UV starojuma iedarbība uz ādu, solāriju apmeklēšana rezultējas ar lentigo tipa pigmentācijas veidošanos, vasaras raibumiem un, protams, ādas tumoru attīstību.

Ādas paātrināta novecošanās parādās tajās zonās, kuras ir vairāk pakļautas saules starojumam. Fotonovecošanās iedarbības rezultātā parādās ādas tekstūras izmaiņas. Āda ir sausāka, jo tai ir grūtāk saglabāt ūdeni (Stoebner et al., 2008).

UVB staru iedarbība uz cilvēka ādu regulē matricas metalloproteināzes-1 (MMP-1) ekspresiju, tādējādi veicinot ādas priekšlaicīgu fotonovecošanos. Ciklooksigenāze-2 (COX-2) un tās produkti, prostoglandīns E (2) (PGE (2)) ir saistīti ar UVB inducētu MMP ekspresiju. Nedaudz ir zināms par lipooksigenāzes un tās produktu lomu, īpaši leukotriēnu B (4) (LTB (4)), kā arī 12(S)-hidroksiekosatetranskābes (12- (S)- HETE) nozīmi MMP-1 ekspresijā cilvēka ādas keratinocītos, kas arī piedalās cilvēka fotonovecošanās mehānismā (Stoebner et al., 2008).

UV starojums, smēķēšana, vides piesārņojums un fizioloģisks ādas novecošanās process veicina brīvo radikāļu attīstību ādā, kas izraisa iekaisuma procesu. UV starojums samazina šūnas antioksidantus un antioksidantu enzīmus, kas izraisa DNS bojājumu un timidīna dimēru veidošanos. Proiekaisuma mediatori palielina kapilāru caurlaidību, kā rezultātā notiek neitrofīlo keratinocītu aktivācija un citu fagocītu infiltrācija ādā. Iekaisums aktivizē transkripciju vairākās matricēs, degradējot metalloproteināzes (MMP), kas izraisa mainītas matrices uzkrāšanos. Iekaisums un brīvie radikāļi izraisa oksidatīvu bojājumu šūnu proteīnos, lipīdos, kas uzkrājas epidermā, veicinot fotonovecošanos. Stratēģija, kā novērst fotoboājumu: samazināt UV penetrāciju ādā, izmantojot ķīmiskos un fiziskos pretiedeguma pasākumus, novērst / reducēt iekaisumu, lietojot pretiekaisuma preparātus (ciklooksigenāzes inhibitorus) (2.6. att.), inhibēt

neitrofilās elastāzes darbību un novērst ekstracelulārās matricēs bojāšanos, kā arī nomākt MMP aktivitāti (Rabe et al., 2008).

2.6. attēls. UV starojuma iedarbības dziļums (personīgs zīmējums)

Fotobojātā cilvēka ādā samazinās 1. un 2. tipa kolagēna daudzums. Tas var notikt, palielinoties MMP degradācijai un / vai samazinoties prokolagēna sintēzei. Ir pētīta 1. tipa prokolagēna produkcija cilvēka ādā ar fotobojājumu un no saules aizsargātā ādā. Tika ņemti ādas paraugi no stipri saulē bojātas apakšdelma ādas un no ādas uz gūžas, aizsargātas pret sauli, tiem pašiem indivīdiem, lai novērtētu 1. tipa prokolagēna gēna ekspresiju ar *in situ* hibridizāciju un 1. tipa prokolagēna proteīnu ar imūnhistoķīmiju.

Kolagēna ekstracelulārās matricēs bojājumi, kas ietver ādas saistaudus, ir raksturīga hroniskai saules iedarbībai pakļautas cilvēka ādas iezīme, un tiek uzskatīts, ka tas ir pamats rupjam, raupjam, grumbainam izskatam, kas ir fotobojātas ādas pazīme. Cilvēka ādas akūta ekspozīcija UV starojumam *in vivo* regulē vairāku MMP, ieskaitot MMP-1 (intersticiālas kolagenāzes), MMP-3 (stromelizīna-1) un MMP-9 (92-kd želatināzes B), sintēzi, kas degradē ādas kolagēnu. Šo matricu noārdošo fermentu atkārtota indukcija pēc saules iedarbības gadu vai gadu desmitu laikā, iespējams, izraisa lielu daļu saistaudu bojājuma, kas novērojams hroniski saulei pakļautā ādā. Turklāt iepriekšējos pētījumos ir pierādīts, ka 1. un 3. tipa kolagēna prekursoru (prokolagēnu un pN kolagēnu) līmenis ir samazinājies cilvēka ādā ar fotobojājumu, salīdzinot ar ādu, kas aizsargāta pret sauli. Tas liecina par to, ka tiek traucēta arī jauna kolagēna sintēze, lai aizstātu bojāto (Stoebner et al., 2008).

UV starojuma radīts ādas fotobojājums samazina kolagēna līmeni ādā, bojājot celulāro un molekulāro mehānismu, kas regulē kolagēna biosintēzi un paātrina tā fragmentāciju dermā.

Degradēto kolagēna šķiedru klātbūtnē tiek pārtraukta intracelulārā informācijas padeve. Ir noteikta 1. tipa prokolagēna sintēze cilvēka fibroblastos fotoboļātā ādā *in vivo* un fibroblastos no fotoboļātas ādas, kas kultivēta *in vitro*. Turklāt ir noteikts daļēji degradēta kolagēna līmenis fotoboļātā cilvēka ādā salīdzinājumā ar tā līmeni pret sauli aizsargātā ādā un ir pārbaudīta daļēji noārdītā kolagēna ietekme uz 1. tipa prokolagēna sintēzi (Stoebner et al., 2008).

Kolagēna fragmentācija palielinās, un 1. tipa prokolagēna sintēze fotoboļātā cilvēka ādā samazinās, salīdzinot ar ādu, kas aizsargāta no saules. Tomēr fibroblastiem, kas izdalīti no ādas ar stipru fotoboļājumu, piemīt līdzīga spēja sintezēt prokolagēnu *in vitro* kā fibroblastiem no ādas, kas aizsargāta pret sauli. Turklāt *in vitro* 1. tipa prokolagēna sintēze samazinās daļēji degradēta kolagēna klātbūtnē attiecībā pret neskartu kolagēnu. Samazināta kolagēna sintēze ādā ar fotonovecošanos notiek sistēmiskas ietekmes dēļ, t. sk. bojātam kolagēnam ietekmējot ādas fibroblastu funkciju (Berneburg et al., 2008).

2.4. Ādas imūnā sistēma; adaptīvā un iegūtā, tās funkcijas

2.4.1. Ādas imūnā sistēma

Cilvēka organismā āda ir lielākais imūnās sistēmas orgāns, kas cīnās pret bioloģiskiem, fizioloģiskiem un ķīmiskiem kairinātājiem. Ādas imūnā sistēma (ĀIS) sastāv no humorāliem un celulāriem imūnmehānismiem. Šūnu populācijas, kas, savstarpēji mijiedarbojoties, veido ĀIS pamatu, ir sekojošas: keratinocīti, dendrītiskās antigēnpresentējošās šūnas (DŠ), monocīti / makrofāgi, granulocīti, tuklās šūnas, limfātiskās / endoteliālās šūnas un T limfocīti. Šo populāciju klāsts, kas sastāv no imūnās un neimūnās dabas šūnām, komunicē savā starpā ar citokīnu, hemokīnu, neuropeptīdu, prostoglandīnu, BR, antimikrobo peptīdu, komplementa komponentu un imunoglobulīnu starpniecību. Specifiskās imūnās šūnas ĀIS ir limfocīti, kas no cirkulācijas ekstravazācijas rezultātā migrē ādā. Antigēnpresentējošās šūnas (APŠ) ir Langerhansa šūnas un dermālās APŠ, kas virzās no ādas un uz to, un uz limfātiskiem mezgliem, prezentējot antigēnu perifērijā.

Ādai izšķir šādas **imūnās šūnas**:

- limfocītus;
- Langerhansa šūnas;
- dermālās antigēnpresentējošās šūnas.

Ādai izšķir šādas **neimūnās šūnas**:

- keratinocītus;
- endoteliocītus.

Izšķir iegūto un dabīgo ādas imūno sistēmu. Iegūtai ĀIS pieder B un T limfocīti, savukārt dabīgai – antigēnprezentējošās šūnas, mononukleārie fagocīti, dendrītiskās šūnas un Langerhansa šūnas. Nebojātā, normālā cilvēka ādā B limfocītiem nav jābūt dermā; limfocīti migrē ādā iekaisuma procesos un proiekaisuma faktoru ietekmē. Dabīgās ĀIS reakcijas ir ātras, nespecifiskas, taču iegūtā atbildes reakcija ir lēnāka, bet specifiska, un tai piemīt ilgtermiņa atmiņa.

Keratinocīti, piederoši neimūnās dabas šūnām, ar T limfocītu starpniecību sekretē citokīnus. Keratinocīti sekretē interleikīnu-1alfa (IL-1a), tumora nekrozes faktoru (TNF) un neuropeptīdus uz dažādiem stimuliem (UVB starojumu, traumu). IL-1a veicina limfocītu un neitrofilo leukocītu migrāciju. IL-1beta sintezē dermā esošās LHš, kas pilda tādu pašu funkciju, veicot lokālās imūnās atbildes reakcijas.

Mikrovaskulārie endoteliocīti ieņem svarīgu lomu ĀIS, realizējot efektīvu leukocītu ekstravazāciju. Endoteliocīti izdala hemotaktiskās substances un stimulācijas signālus, tādā veidā leukocīti var migrēt ādā no perifērās mikrocirkulācijas. Jaunākos pētījumos atzīmē, ka endoteliocīti piesaista antigēnu un spēj prezentēt to T limfocītiem (Kish et al., 2011).

T regulatorās sistēmas raksturo transkripcijas faktora Foxp3 ekspresija ādā, kas palīdz kontrolēt imūnās atbildes un novērš autoimūnās reakcijas. Normālā cilvēka ādā T regulatorās šūnas lokalizējas ap mata folikuliem. T regulatoro šūnu funkcija pārsvarā ir vērsta uz T efektoro šūnu proliferācijas supresiju. Šīs šūnas sekretē Il-10, TGF-beta (2.7. att.).

2.7. attēls. **Imūnās un neimūnās ādas imūnās sistēmas šūnas** (angl.)
(Mantovani and Casatella, and Jallon, 2011)

2.4.2. Ādas imūnās sistēmas trīs posmu atbildes reakcijas koncepts

Primārā ĀIS atbildes reakcija sākas ar iegūtās imūnās sistēmas reakciju uz iekļuvušo antigēnu (Ag). Aktīvas dendrītiskās, Langerhansa šūnas piesaista Ag ar MHC II klases receptoriem un virzās uz perifēriem limfātiskiem mezgliem, kur to prezentē natīviem T limfocītiem, kas tiek atspoguļots (2.6. att.). Pēc kontakta ar Ag limfocīti kļūst par T efektorām šūnām un ekspresē specifiskus receptorus, angl. *homing* receptorus.

Sekundāra ĀIS atbildes reakcija realizējas ar ātru un efektīvu lokālās iegūtās imūnās sistēmas starpniecību. Šo reakcijas kaskādi raksturo atbilde uz pirms tam jau invadējušu antigēnu, regulējot specifisku hemokīnu un adhēzijas molekulu sekrēciju endoteliocītos.

Terciāru ĀIS atbildes reakciju raksturo centrālā atmiņa, kas uzlabo iegūtās imūnās sistēmas darbību. Centrālās atmiņas T šūnas recirkulē visā organismā pa limfātiskiem mezgliem un pastiprina imūnās reakcijas pret dažādos audos pirms tam sastaptiem Ag (2.8. att.).

2.8. attēls. Antigēna prezentācija ar Langerhansa šūnu
(Jaitley and Saraswathi, 2012)

2.4.3. Langerhansa šūnas

Pieaugošais audzēju, kā arī baktēriju, sēnīšu un vīrusu infekciju biežums vecāka gadagājuma cilvēkiem norāda uz ādas imūnsistēmas traucējumiem. Imūnā novecošanās ir multifaktoriāls process ādā. Eksistē pierādījumi, ka ādas novecošanās laikā mainās dažādas imūnās atbildes šūnas, tostarp Langerhansa šūnas (LHš) (Cumberbath and Fielding, and Kimber, 1994; Mahbub and Brubaker, and Kovacs, 2011).

LHš veido aptuveni 3–8 % no visām epidermas šūnām. Galvenās Langerhansa šūnu lomas ādas imūnsistēmā attiecas uz imūno “uzraudzību”. Tās ir visbiežāk sastopamas bazālajā slānī un epidermas dzeloņainajā slānī. Fizioloģiskos apstākļos LHš skaits epidermā ir no 450 līdz 1000 uz mm^2 (Nestle and Nickoloff, 2007).

Tām ir nozīme dažādu dermatožu patoģenēzē, un tās piedalās ādas neoplastiskajā transformācijā. LHš skaits un izskats mainās atkarībā no dermatozes veida un arī ādas novecošanās. Izmaiņas ādas Langerhansa šūnās novecošanās procesā rodas visos šī procesa veidos. Šādas izmaiņas bieži vien pavada traucēta prezentācija T limfocītiem (Lang and Mitchell, and Lapenna, 2010).

LHš ir viens no dendrītisko (Dš) šūnu paveidiem. To izcelsme ir kaulu smadzenēs, bet pēc diferenciācijas tās migrē uz epidermu, kur izpilda savu pamatfunkciju – antigēna atpazīšanu un prezentāciju. Dendrītiskās šūnas diferenciējas dažādos tipos atkarībā no apkārtējās vides ietekmes. Izšķir mieloīdās un limfoīdās šūnu rindas subtipus, kas spēj attīstīties par timoīdām Dš, starpšūnām un plazmacitārām Dš, monocitāriem / makrofāgu sērijas tipiem, LHš, intersticiālām Dš, germinālo centru Dš un cirkulējošām perifērās asinīs Dš (2.9. att.).

2.9. attēls. **Dendrītisko šūnu diferenciācija** (personīgs zīmējums)

LHš ekspresē MHC II klases molekulas, kas ir nozīmīgs faktors imunoloģiskajai funkcijai. LHš ir vienas no organisma svarīgākajām antigēnprezentējošām šūnām (Austyn, 1987). Epidermā, dzeloņainajā slānī (*stratum spinosum*) izvietotās LHš satur lielas granulas, kuras sauc par Birbeka granulām un kuru nozīme pilnībā nav skaidra, bet viena no teorijām ir saistīta ar LHš migrāciju perifērijā, kur notiek to degranulācija, otra ir saistīta ar šūnu endocitozes procesiem.

LHš veido aptuveni 1–3 % no visu dendrītisko šūnu populācijas. Dš epidermā atbild par invadējošiem patogēniem, par iedzimtās un iegūtās atbildes imūnās sistēmas reakcijām. LHš šūnu diferenciācija un nobriešana ir atkarīga no apkārtējās vides citokīnu iedarbības (GM-CSF, IL-15, TGF-beta). Citokīnu stimulācija izraisa LHš migrāciju no epidermas, zaudējot CD324 (E-kadherīnu). Šo procesu regulē iepriekš minētie citokīni, kas tiek producēti keratinocītos,

rezultātā LHš drenējas uz limfātiskiem mezgliem. Iekaisums ādā palielina cirkulējošo prekursoru diferenciāciju LHš un papildina lokālo dendrītisko šūnu baseinu.

2.4.4. Birbeka granulas

Birbeka granulas (BG) ir neparastas nūjiņveida formas struktūras, kas raksturīgas epidermas Langerhansa šūnām. Lai arī to klātbūtne LHš pirmo reizi tika aprakstīta pirms vairāk nekā 50 gadiem, BG izcelsme un funkcijas joprojām ir grūti nosakāmas. Ir ierosinātas divas pretējas teorijas attiecībā uz to funkciju. Pirmā liek domāt, ka BG ir kā alternatīva endocitotiskajām struktūrām, kas raksturīgas LHš (Tarnowski and Hashimoto, 1967; Hashimoto, 1971; Ishii et al., 1984; Takahashi and Hashimoto, 1985; Takigawa et al., 1985; Bartosik, 1992).

Visticamāk, BG ir īslaicīgs endocītiskais starpprodukts, kuru vairs nevar atrast no šūnu membrānas. Langerīna proteīns, kura funkcija ir saišu veidošana ar svešiem antigēniem, atrodas citoplazmas membrānas virsmā. Nonākot saskarē ar antigēnu materiālu, notiek plazmas membrānas invaginācija, kā rezultātā veidojas Birbeka granulas. Tādējādi domājams, ka BG nav endocitotiskas struktūras.

Otra teorija ierosina, ka BG varētu pārstāvēt sekretoras struktūras, kas izveidojušās Golgi rajonā un iesaistītas molekulu transportēšanā uz šūnu membrānu. Nonākot uz šūnu virsmas, šādas BG saplūst ar plazmas membrānu līdzīgi sinaptiskajiem pūslīšiem (Desnos et al., 1995). Pēc tam tiek veikta “atsaiņošana”, ļaujot to molekulārajam saturam nonākt šūnas virsmā (Desnos et al., 1995).

BG var vienkārši pārstāvēt tubulāro pārstrādes endosomu membrānas domēnus, kuru morfoloģija ir mainīta, veidojoties molekulāriem tiltiem. Šajā gadījumā pārstrādes nodalījuma iegarenā cauruļveida konfigurācija (Hopkins et al., 1994) varētu ļaut divām membrānas lapiņām satuvināties, izveidojot BG. BG, iespējams, pārstāv jau eksistējošu membrānu morfoloģiskās modifikācijas, nevis specifiskus transporta starpniekus.

Arī citi endosomāli membrānas proteīni varētu būt iesaistīti BG ģenēzē (Hanau et al., 1991) (Gachet et al., 1993). Tā kā BG veidojas tur, kur langerīns uzkrājas endosomālajā pārstrādes nodalījumā (ERC) un tiek patērēts, kad aktivizējas, LHš šajā gadījumā tās varētu izmantot kā iekraušanas nodalījumu un / vai membrānas rezervuāru antigēniem pirms LHš nobriešanas.

Langerīns saista un vada mannozi un radniecīgo cukurus saturošo glikokonjugātu uzņemšanu un sadalīšanos (Takahara et al., 2002; Stambach and Taylor, 2003).

Domājams, ka, tāpat kā citi mannozi saistošie C tipa lektīni, kas atrodami uz imūnajām šūnām, langerīns saistās pie mikroorganismiem ar mannozi saturošiem virsmas glikokonjugātiem, ieskaitot mikobaktērijas un sēnītes, lai gan līdz šim pierādīta tikai saistība ar *Candida albicans* (Takahara et al., 2004).

2.4.5. Ādas imunitāte un D vitamīns

Ādas virsma tiek pastāvīgi kairināta ar patogēniem mikroorganismiem, kairinātājfaktoriem, bet, salīdzinot ar citu orgānu sistēmām, ādas iekaisums nav bieži sastopams, pateicoties spēcīgajai ādas imunitātei. Antimikrobie peptīdi (hemokīni, enzīmi, neuropeptīdi) ir primārais posms, kas pasargā ādu no patogēniem. Katelcidīni ir pirmie AMP dzimtas aprakstītie proteīni, kuriem ir tiešas antimikrobās īpašības. Katelcidīni aktivizē celulāro imunitāti ar turpmāko citokīnu, iekaisuma un angiogēnēzes attīstību. Katelcidīna darbības disfunkcija ir aprakstīta vairāku dermatožu gadījumos, kad atopiska dermatīta dēļ katelcidīna ekspresija ir nomākta, rozācijas gadījumā katelcidīna peptīdi ir nekvalitatīvi, un psoriāzes gadījumā katelcidīns spēj konvertēt paša DNS un uzsākt autoimūna iekaisuma kaskādi. D3 vitamīns ir svarīgs faktors, kas regulē katelcidīnu ekspresiju.

Katru gadu parādās arvien jaunas publikācijas un dati, kas apliecina D vitamīna svarīgumu ādas imūnās sistēmas darbībā, bez jau zināmiem datiem par kalcija homeostāzi un kaulu metabolismu. D vitamīnam ir pluripotentas īpašības ādas iegūtās imūnās sistēmas reakcijās, T šūnu aktivācijas un LHš diferenciācijas procesos (2.4. tabula).

Vairākas orgānu sistēmas un šūnas ir iesaistītas D vitamīna sintēzes un aktivācijas mehānismā. Pre-D3 vitamīna forma sintezējas no 7-dehidroholesterola ādā, UVB staru ekspozīcijas ietekmē. Vislabāk 7-dehidroholesterols absorbē tādu garumu UV starojuma, kas ir no 270 līdz 290 nm. Kalciols ir neaktīvs 7-dehidroholesterola produkts, kuru pieskaita ne-hidroksilētai D3 vitamīna formai. Kalciols, hidroksilējoties divas reizes (aknās, nierēs), kļūst par kalcidiolu (25 hidroksi- D, 25D vitamīnu) un visbeidzot par aktīvu calcitriolu (1,25 dihidro D3, 1,25D3 vitamīnu) (2.10. att.).

2.4. tabula

D vitamīna loma ādas imūnajā sistēmā (PANS, Schaubert et al., 2009)

D3 vitamīns ādā
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibē T limfocītu proliferāciju • Inhibē citokīnu sekrēciju • Ietekmē normālu šūnas dzīves ciklu ar IFN-gamma starpniecību • IFN • IL-2, IL-4

D vitamīna sintēze

D vitamīna neaktīva forma sintetizējas epidermā UVB (viļņu garums 270-290 nm) ekspozīcijas rezultātā.

↓
Kalciols (Nehidroksilēts, inaktīvs D vitamīns)

- Aknās ar Vitamīna D 25- hidroksilāzi (CYP27A1) starpniecību
- Nierēs ar D3 1-a- hidroksilāzes (CYP27B1) starpniecību

↓
Aktīva D3 vitamīna forma- Kalcitriols (1, 25 D3)

2.10. attēls. D vitamīna sintēze (personīgs zīmējums)

D vitamīna loma ādā:

1. D vitamīns nepieciešams keratinocītu diferenciācijai un to normālai funkcionēšanai.
3. 1,25(D3) regulē keratinocītu proliferāciju un izveido intaktu epidermas barjeru.
4. Izmaiņas D vitamīna līmenī un / vai aktivācijā ietekmē ādas imūno funkciju, ādas barjeru un iekaisuma reakcijas.
5. 1,25(D3) ietekmē T šūnu darbību un dendrītisko šūnu antigēna prezentācijas mehānismu.
6. Keratinocīti epidermā sintezē abus D vitamīna hidroksilācijas enzīmus (CYP27A1, CYP27B1), padarot aktīvu D3 formu (izvairoties no aknu un nieru kaskādes).

2.4.6. Ādas imūnā sistēma un UV starojums

Pārmērīgs UV starojums ietekmē cilvēka ādu fizioloģiskā, morfoloģiskā un funkcionālā līmenī. Bīstamākās izmaiņas ādā, ko rada UV starojums, ir gēnu mutācijas, DNS bojājums un imūnsupresija. Vismagākās UV starojuma radītās sekas ir ļaundabīgo audzēju attīstība, it īpaši melanomas. Jebkuras UV spektra daļas viļņi spēj bojāt kolagēnās šķiedras, morfoloģiski radīt elastozī, radot šķiedru degradēšanos un pastiprinot ādas novecošanās procesus. Pēdējos gados UV starojuma kaitīgums tika daudz apspriests, pašreiz viss UV spektrs ir atzīts par potenciālu kancerogēnu. UV starojuma A un B iedarbības atšķirības ādā atspoguļotas 2.5. tabulā. UV starojuma izraisīts primārs bojājums sākas epidermā, bojājot šūnu DNS. Gan UVA, gan UVB izraisa DNS mutācijas. UVB starojums (230–315) izraisa tiešu DNS bojājumu, veidojot ciklobutīna pirimidīna dimērus. Šo savienojumu agregācija palēnina šūnu replikāciju un rada transkripciju C > T un CC > TT DNS mutācijas; rezultātā attīstās onkogēna transformācija.

UVA starojums (315–400) darbojas netieši, izraisot šūnas DNS mutācijas ar brīvo radikāļu starpniecību; veidojas oksidatīvie produkti, kas ir mutagēni un izraisa kancerogēnēzi.

Patlaban tiek uzskatīts, ka UVA inducē DNS bojājumus, piemēram, ciklobutāna pirimidīna dimēru (CPD) un reaktīvo skābekļa radikāļu (ROS) rašanos, kas savukārt noved pie vienpavediena DNS pārtraukumu un oksidētu bāzu, piemēram, 8oxoG, veidošanās, kam ir kaitīgas sekas, piemēram, ādas novecošanās un kancerogenitāte. (Ridley et al., 2009).

Turklāt UVA penetrē cilvēka ādu efektīvāk nekā UVB. Tā kā UVA sastopamība ir lielāka nekā UVB, tiek uzskatīts, ka tieši UVA ievērojami veicina ādas vēzi. Tas gan nav saistīts ar tiešu UVA starojuma absorbciju DNS, bet drīzāk ar netiešu mehānismu, kas ietver brīvos skābekļa radikāļus. Tie ir atbildīgi par mutagēnas modificētas bāzes 8oxoGua veidošanos (Wiseman and Halliwell, 1996; Kvam and Tyrrell, 1997). Šī mutācija var izraisīt “G uz T” transversiju, (Bjelland and Seeberg, 2003), kas ir atbildīga par vēža veidošanos. Turklāt, pat ja DNS tikai vāji absorbē UVA, šī starojuma izraisītais CPD ir novērots daudzos pētījumos, kuros pētītas šūnu līnijas un cilvēka āda (Douki et al., 2003) (2.5. tabula).

2.5. tabula

UVA un UVB darbība ādā

UVB starojums	UVA starojums
Augsta darbība epidermas līmenī	Zema fotona darbība ar dziļāku caurejamību (epiderma, derma)
Fotonu enerģiju tieši absorbē šūnu DNS	Netiešs bojājums, brīvo radikāļu starpniecība
1 UVB fotona enerģija ir 1000 reizes spēcīgāka, nekā UVA	Kumulējas un rada ādas bojājumus pakāpeniski visā ādas biezumā
Staru intensitāte tieši atkarīga no saules augstuma virs horizonta	Cilvēks nespēj sajūst UVA radītu sāpju reakciju (solārijs)
Cilvēks spēj sajūst UVB starojuma radītu devu (eritēma, tūska, sāpes)	Šūnas genomā nomāc kolagēna sintēzi, aktivē MMP, kas destruē visas dermas matricas komponentus
Izraisa imūnsupresiju lokālā un sistēmiskā līmenī	UVA izraisa imūnsupresiju lokālā līmenī

Klīniski 59 % indivīdu ādas reakcijas pret pārmērīgu UV starojumu ir šādas:

- nieze vai dedzinoša sajūta;
- apsārtums;
- hiperpigmentācija;
- keratozes attīstība;
- ādas hipoelasticitāte;
- polimorfie gaismas izsitumi / alerģiskās fotoreakcijas;
- solāriju traipi (angl. *sunbed lentigines*);
- ādas jaunveidojumu attīstība (nemelanocītu, melanocītu ādas audzēji);

- sistēmiskās slimības: *porphyria*, sistēmas sarkanā vilkēde, subakūtas sarkanās vilkēdes gaitas pasliktināšanās;
- redzes traucējumi;
- lokāla / sistēmiska imūnsupresija.
- Epidermas un dermas morfoloģiskās izmaiņas UV starojuma ietekmes rezultātā:
- Ādā samazinās LHš skaits un to antigēnprezentācijas spējas, citokīnu indukcija TNF-alfa, IL-10, kā arī samazinās CD3+ un CD4+ (*helper*) šūnu skaits, bet CD8+ (citotoksisko) šūnu skaits relatīvi nemainās.
- Epidermā attīstās bazālo keratinocītu nevienmērīga proliferācija, keratinizācijas procesu traucējumi, nelīdzena raga slāņa sabiezēšana, keratinocītu displāzija (diskeratoze).
- Dermā BR ietekmes rezultātā attīstās hronisks, latents iekaisums, kas bojā elastīgās šķiedras (izveidojas šķiedru homogenizācija, sabiezēšanās, fragmentācija un to savīšanās, samazinās šķiedru diametrs un skaits (saules izraisītā elastoze)) (2.6. tabula).

2.6. tabula

UV starojuma radītās šūnu funkcionālās īpatnības

Šūnu tips	Funkcija	Izmaiņas UV rezultātā
Keratinocīti	Barjeras funkcija, mehāniskā aizsargfunkcija, citokīnu sekrēcija	Keratinocītu nevienmērīga proliferācija; diskeratoze; samazinās citokīnu produkcija
Melanocīti	Pigmenta sintēze kā atbildes reakcija uz radiāciju	Melanoģenēzes hiperaktivācija
Langerhansa šūnas	Antigēna prezentācija	Samazinās skaitliski; pavājinās antigēnprezentējošās īpašības
Fibroblasti	ECM sintēze un degradācija	Samazinās sensitivitāte uz augšanas faktoriem; pavājinās funkcionālās īpašības
MMP audu inhibitori	Pasargā kolagēnu un elastīnu no sabrukšanas	Funkcija ir samazināta un mazefektīva

2.5. Oksidatīvais stress (OS) un tā ietekme uz ādu. Antioksidanti un selēns

OS ir organisma stāvoklis, kurā pastāv antioksidantu / prooksidantu disbalanss, jo BR tīrā summa pārsniedz organisma antioksidatīvās spējas. Pārmērīgs BR daudzums audos izraisa LP, obaltumvielu oksidāciju un tiešu DNS bojājumu (Zhou et al., 2011; Grattagliano et al., 2008). ROS ādā veidojas vairāku atšķirīgu procesu rezultātā, no kuriem UV starojuma radītais eksogēnais stress ir galvenais ROS rašanās cēlonis saules starojumam pakļautā ādā. Citi svarīgi veicinošie faktori ir plazmas membrānas olbaltumvielas, piemēram, arvien augošais NADPH oksidāžu daudzums. Turklāt kā endogēnais ROS avots ir jāņem vērā H₂O₂, kas veidojas kā

tauskābju sadalīšanās blakusprodukts peroksisomās. To var attiecināt arī uz ROS veidošanos fagocītu oksidatīvā sprādziena laikā iekaisuma reakcijās, kā arī uz dažādu citosola enzīmu, piemēram, ciklooksigenāžu, aktivitāti. Lai gan visi šie avoti veicina šūnas kopējo oksidējošo slogu, lielākā daļa no tiem šūnu ROS (aptuveni 90 %), kas veidojas šūnās neatkarīgi no UV starojuma radītā stresa, veidojas mitohondrijos kā traucētas mitohondriju elpošanas blakusprodukti. Mitohondriju radītie oksidanti tiek uzskatīti par galveno oksidatīvā bojājuma avotu, kas pastiprinās ar vecumu.

Antioksidantu loma pacientiem ar priekšlaicīgu ādas fotonovecošanos un vēža attīstību ir ļoti aktuāla. Lielbritānijas dati par melanomas (ļaundabīgā ādas vēža veids) izplatību (5800 jauni gadījumi katru gadu un 28 letāli gadījumi no 100 melanomām) liek nopietni aizdomāties par negatīvu UV starojuma ietekmi uz ādu. Pētījumā tiek minēta tieši antioksidanta selēna svarīgā loma onkogēnā transformācijā, taču skaidri selēna loma aprakstīta 2013. gadā, kas apliecināja, ka selēns ir nepieciešams un spēcīgs antioksidants un ādas melanomas prevencijas komponents (Cassidy and Fain, 2013). Pētījumi apstiprina hipotēzi, ka zemam selēna līmenim ir saistība ar MetS (Arnaud et al., 2012; Zulet et al., 2009; Puchau et al., 2009).

Selēns ir ikdienas diētas komponents ar spēcīgām antioksidanta īpašībām, kas ikdienas produktos pārsavarā ir liellopu gaļā, jēra, putnu gaļā, jūras produktos (mencā, siļķē, sardīnēs), pienā, sīpolos, olās, pupās, pilngraudu produktos. Dienā rekomendējams uzņemt aptuveni 55–60 mikrogramus. Pēc *food and nutrition board* (FDA), selēns uzskatāms par mikroelementu, kas ir ļoti būtisks cilvēka metabolismā. Jauni pētījumi ir parādījuši šī elementa nozīmi cilvēku veselībā (Rayman, 2000). Tam ir gan antioksidējošas, gan pretiekaisuma īpašības, pateicoties no selēna atkarīgajai glutaciona peroksidāzei, kas var samazināt ūdeņraža peroksīdu, lipīdu un fosfolipīdu hidroperoksīdus un reaktīvos skābekļa radikāļus. Šim mikroelementam var būt aizsargājoša loma pret sirds un asinsvadu slimībām, jo glutaciona peroksidāze spēj samazināt lipīdu oksidatīvo modifikāciju un samazināt trombocītu agregāciju (Neve, 1996). Tā kā parasti selēns ievērojamos daudzumos ir atrodams imūnajos audos un tam ir liela ietekme uz imūnsistēmu, selēna deficītu pavada imūnkompetences zudums (Brenneisen and Steinbrenner, and Sies, 2005).

Ir zināma selēna kā spēcīga AO profilaktiska lietošana onkoloģijas sfērā, taču selēnam ir arī izteiktas ādas aizsargfunkcijas. Selēns pasargā ādu no UV starojuma izraisītiem bojājumiem, ir pierādīta ādas struktūras uzlabošanās pēc selēnu saturošām topiskām aplikācijām (Freitas and de Castro, 2015). Samazināts selenoproteīnu kvantums ādas virsējā kārtā (epidermā) var izraisīt tās hiperplāziju. Selenoproteīni ir nepieciešami antioksidanti ādai,

tie ir nozīmīgs keratinocītu augšanas un diferenciācijas komponents. Selēns pasargā ādu no UVB starojuma izraisītiem ādas bojājumiem ar šādiem mehānismiem:

- samazinot OS izraisītu DNS bojājumu;
- samazinot imūnsupresijas citokīnu produkciju;
- paaugstinot celulāru un humorālu imunitāti.

Pētījums ar pelēm ir pierādījis, ka, palielinot selēna daudzumu uzturā, uzlabojas ādas aizsargfunkcijas un UV starojuma izraisītais DNS bojājums nav tik spēcīgs. Selēns stimulē glutaciona peroksidāzes un tireoredoksīna reduktāzes sintēzi. Šie selenoenzīmi pasargā no toksiskiem komponentiem, kas attīstās oksidatīvā stresa rezultātā. Selēns un selenometionīns pasargā keratinocītus no UV starojuma izraisītā oksidatīvā stresa.

Zems selēna daudzums uzturā palielina organisma jutību pret saslimšanu, saistītu ar oksidatīvo stresu. Vairāki *in vitro* dzīvnieku modeļi un pētījumi ar cilvēkiem ir parādījuši apgrieztu savstarpēju saistību starp uzņemto selēna daudzumu un vēža risku (Bera et al., 2013).

Selēns, visticamāk, veic savu vēža profilaktisko darbību ar dažādu mehānismu palīdzību, piemēram, oksidēšanās-reducēšanās regulēšanu, apoptozes stimulēšanu (Zhao, 2006), audzēja proteīna p53 aktivāciju (Gudkov, 2002), imūno funkciju pastiprināšanu (Arthur and McKenzie, and Beckett, 2003) vai DNS labošanas procesu indukciju (Seo and Sweeney, and Smith, 2002).

Publicēts pārskats par selēna profilaktisko aktivitāti un iespējamiem mehānismiem, kas izskaidro tā lomu DNS bojājumu labošanā (Bera et al., 2013). Selēna pozitīvā ietekme ir, ne tikai pateicoties selenoproteīniem, kuriem ir ļoti svarīga loma antioksidatīvā aizsardzībā un šūnu reducējošas vides saglabāšanā, bet arī dažu DNS glikozilāzes aktivitāšu pieauguma dēļ, kas ir iesaistītas oksidatīvā DNS bojājuma reparēšanā, kā arī DNS reparēšanas ceļos, kurus mediē p53, BRCA1 un Gadd45. Audzēja proteīns p53 ir labi pazīstams ar savu apoptotisko lomu vēža profilaksē, bet tam ir arī būtiska loma DNS labošanā, jo tas ir saistīts ar APE1 proteīnu, kas kā enzīms ir iesaistīts DNS reparācijā ar bāzes izšķelšanu (BER) (Achanti and Huang, 2004).

Selēns un selenoproteīni ir būtiski keratinocītu funkcijai un ādas attīstībai. Selenoenzīmu trūkums peles epidermā izraisa ādas un matu folikulu novirzes, priekšlaicīgu ādas novecošanos un pat priekšlaicīgu nāvi (Sengupta and Lichti, and Carlson, 2010).

Turklāt āda, **kas ir lielākais ķermeņa orgāns**, ir pastāvīgi pakļauta oksidatīvajam stresam, piemēram, UV starojumam, ķīmikālijām un piesārņotājiem, kas var izraisīt ādas slimības, tostarp ādas vēzi (Afanas'ev, 2010), un ādas novecošanos (Fisher and Datta, and Talwar, 1996). Tāpēc optimālai ādas funkcijai ir nepieciešami antioksidanti. Pierādīts, ka uztura

bagātinātāji vai lokāli lietojami līdzekļi ar selēnu novērš UVB izraisītos ādas bojājumus un audzējus bezspalvas pelēm (Burke et al., 1992).

Turklāt vairākas pētītās grupas ir parādījušas, ka preventīvā ārstēšana ar selēnu var būtiski aizsargāt keratinocītus, melanocītus un fibroblastus no UV starojuma inducētas citotoksicitātes (McKenzie, 2000; Mouret et al., 2006).

Jobeili un kolēģu veiktā pētījuma mērķis bija novērtēt selēna bagātinātāju ietekmi uz ādas novecošanu, īpaši uz keratinocītiem. Rezultāti parādīja selēna nozīmīgo lomu keratinocītu replikatīvajā dzīves ciklā un attiecībā uz ādas novecošanos. Tika secināts, ka selēns aizsargā keratinocītu cilmes šūnas pret novecošanos, saglabājot to cilmes fenotipu, pateicoties adhēzijai pie bazālās membrānas. Turklāt selēna bagātinātāji saglabā ādas homeostāzi hronoloģiskās novecošanas laikā novecojušas ādas ekvivalenta modelī. Kontrolēta uztura bagātināšana ar selēnu tika ieteikta kā spēcīga stratēģija ādas aizsardzībai pret novecošanos (Jobeili, 2017).

Ir zināms, ka ādas priekšlaicīgas novecošanās intensitāte tiek vērtēta pēc morfoloģisko un strukturālo pazīmju smaguma. OS izraisītie BR iznīcina ādas kolagēna šķiedras, izjauc šūnu atjaunošanās ciklu, bojā DNS, uzsāk iekaisuma citokīnu ražošanas procesu (Fisher and Kang, and Varani, 2002; Zeng and Shen, 2010). Veselas ādas bez BR bojājuma vizuālās pazīmes (Wang and Dreesen, 2018) ir vienmērīga krāsa (bez hipo un / vai hiperpigmentācijas, telangiektāzijām), labs tonuss (elastīga āda), grumbu, rētu un citu defektu neesamība (normāla ādas tekstūra), pietiekams ādas mitruma līmenis.

Latentā iekaisuma un OS izraisīta neatgriezeniska epidermas un dermas bojājuma morfoloģiskajām pazīmēm ir savas raksturīgās iezīmes: elastīgo šķiedru homogenizācija, sabiezēšana, savērpsšanās un fragmentācija, to diametra un skaita samazināšanās, tā sauktā elastoze, kas klīniski izpaužas kā ādas reljefa izmaiņas. Turklāt tiek traucēti keratinizācijas procesi, attīstās keratinocītu displāzija (diskeratoze). Vizuāli diskeratoze izpaužas kā zvīņošanās, neoplazmu un displāziju attīstīšanās, kā arī dispigmentācijas zonu parādīšanās (lentigo). OS izraisa ādas aizsargspēju samazināšanos (Mulero et al., 2006).

Ir zināms, ka BR bojājuma marķieris OS apstākļos ir malondialdehīds (MDA). MDA ir sekundārs lipīdu peroksidācijas produkts, tāpēc MDA saturs asins plazmā norāda uz lipīdu peroksidācijas smaguma pakāpi un tādējādi arī uz oksidatīvā stresa pakāpi. MDA ir izteikta citotoksicitāte, tas inhibē glikolīzes aktivitāti un oksidatīvo fosforilāciju, inhibē proteīnu sintēzi, oksidē proteīnu SH grupas. Rezultātā lipoproteīnu modificētās formas veicina pārmērīgu makrofāgu aktivitāti, ko izraisa adhēzijas molekulu aktivizācija un gludās muskulatūras šūnu proliferācija, un līdz ar to endotēlija disfunkcijas pastiprināšanos. Eksistē MDA līmeņa kā OS marķiera pētījums: pacientiem ar diabētu un aterosklerozi MDA līmenis ir palielinājies (Cui,

2007). MDA noteikšana tiek izmantota, lai kontrolētu koronāro sirds slimību, aptaukošanās un citu slimību ārstēšanu (Davidovic, 2010; Experientia, 1972; Hirobe, 2011).

2.6. Metaboliskais sindroms (Mets)

MetS ir sindroms, kas mūsdienās ir definēts kā atsevišķa nozoloģija. MetS raksturo viscerāla tipa aptaukošanās, insulīna rezistence, dislipidēmija un hipertensija (2.7. tabula). Aptuveni trešdaļa no pieaugušo populācijas attīstītajās valstīs tiek klasificēti kā MetS slimnieki pēc dažādiem kritērijiem. MetS tiek uzskatīts par galveno cēloni mūsdienu 2. tipa cukura diabēta (CD) un sirds un kardiovaskulāro slimību (KVS) epidēmijām (PANS, Esposito, 2012). Mirstība 2. tipa CD slimniekiem ir 2,3 reizes lielāka par kopējās populācijas mirstību. Saslimstība ar 2. tipa CD visstraujāk pieaug vecāka gadagājuma (65 gadi un vairāk) cilvēku vidū. MetS iniciējošais un primārais posms ir abdominālā aptaukošanās, toties abdominālo (viscerālo) tauku daudzums korelē ar kopējo KVS risku. Aptaukošanās epidēmija sākusies gandrīz vienlaikus visās attīstītajās valstīs 20. gadsimta 70. un 80. gados, kas skaidrojams ar globālo ēšanas ieradumu maiņu un pieaugušo sēdošo dzīvesveidu (Swinburn et al., 2011). Tādējādi ir aktuāli zinātniskie pētījumi, kas virzīti uz MetS diagnostikas un riska faktoru atpazīšanas paņēmieni meklēšanu (Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed with the EASD 2013 European Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines). Tiešs MetS cēlonis joprojām tiek pētīts.

2.7. tabula

Metaboliskā sindroma kritēriji (International Diabetes Federation, 2006)

Centrālā tipa aptaukošanās (vidukļa apkārtmērs)*	
Vīriešiem: ≥ 94 cm Sievietēm: ≥ 80 cm Pie $\text{KMI } 30 \geq$ vidukļa apkārtmērs netiek mērīts. + viens faktors no:	
Paaugstināti triglicerīdi	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL)
Samazināti ABL	Vīriešiem < 1.03 mmol/L (40 mg/dL) Sievietēm < 1.29 mmol/L (< 50 mg/dL)
Paaugstināts asinsspiediens	Sistoliskais TA ≥ 130 mmHg Diastoliskais ≥ 85 mm Hg
Paaugstināta glikoze (tukšā dūšā)	$\geq 5,6$ mmol/ L

Pastāv zinātniska interese par asociētām saslimšanām ar metabolisko sindromu (MetS) (Oda, 2012). MetS ietver tādu parametru kombināciju, kas indivīdus predisponē 2. tipa CD un kardiovaskulāro slimību (KVS) attīstībai. MetS pirmoreiz 1988. gadā aprakstīja *G.M. Reaven* kā sindromu X (Reaven, 2012), ņemot vērā diagnozes definēšanu un tās efektīvu klīnisko lietošanu, pastāvot daudziem pētījumiem, kas mēģina to korelēt ar dažādām orgānu sistēmu patoloģijām. Vairāku riska faktoru kopums (t. i., vairāku aterosklerozes riska faktoru līdzās pastāvēšana, ieskaitot hiperglikēmiju, dislipidēmiju un hipertensiju vienā indivīdā) ir augoša medicīniska problēma industrializētajās valstīs (Isomaa et al., 2000). Bet aptaukošanās mehānistiskā loma nav pilnībā noskaidrota.

Adipocīti jeb taukšūnas ražo dažādas bioloģiski aktīvas molekulas (Friedman, 2000), kuras kopā sauc par adipocitokīniem vai adipokīniem, ieskaitot TNF- α (Uysal et al., 1997), rezistīnu (Banerjee et al., 2004), leptīnu (Farooqi et al., 2001) un adiponektīnu (Matsuzawa et al., 2004).

Šo adipocitokīnu disregulēta produkcija iesaistās ar aptaukošanos saistītā MetS patoģenēzē. Palielināta PAI-1 un TNF- α ražošana no uzkrātajiem taukiem papildus veicina aptaukošanās attīstību. Tomēr nav noskaidrots mehānisms, kā tauku uzkrāšanās noved pie adipocitokīnu disregulācijas. OS ir izšķiroša loma dažādu slimību patoģenēzē. Cukura diabēta gadījumā oksidatīvais stress traucē glikozes uzņemšanu muskuļos un taukos (Maddux et al., 2001) un samazina insulīna sekrēciju no aizkuņģa dziedzera β šūnām (Matsuoka et al., 1997). Palielināts OS ir arī hipertensijas un aterosklerozes patofizioloģijas pamatā, tieši ietekmējot asinsvadu sienīgu šūnas.

Svarīgs solis, lai izprastu MetS patoģenēzi, ir pierādījums tam, ka glikoze vai tās analogi mijiedarbojas ar proteīniem. Nefermentatīvas proteīnu saistīšanās procesu ar cukuriem sauc par proteīnu glikācijas procesu. Tiek domāts, ka dažādi traucējumi pacientiem ar MetS ir saistīti tieši ar ievērojamu proteīnu glikāciju (Reiser, 1991). Šis neenzemātiskās glikozilēšanas process ir plaši izplatīts. Ir pierādījumi, ka MetS gadījumā pieaug bojājumu līmenis saistībā ar BR aktivitāti. Paaugstināts tauku peroksidācijas līmenis un pieaugošs oksidēšanās stāvoklis MetS gadījumā ir saistīts ar paaugstinātu glikozes līmeni pacientu plazmā (Hunt and Dean, and Wolff, 1988).

AO jeb vielas, kas novērš citu molekulu oksidēšanos, tiek uzskatīti par uztura faktoriem, kas asociēti ar MetS (Gregorio et al., 2016). Ir norādīts, ka AO lietošana samazina OS un mazina iekaisuma reakciju, kas ir iesaistīta MetS attīstībā (Soory, 2012).

2.6.1. Āda, MetS un ksenobiotiķi

MetS ietekmē ādu dažādos veidos. Kā zināms, visplašāk atzītā MetS patofizioloģijas teorija ir IR. Muskuļu, tauku un aknu šūnas nereaģē pareizi uz hormonu insulīnu un nespēj vairs viegli absorbēt glikozi no asinsrites. Aizkuņģa dziedzera beta šūnas sākotnēji mēģina ražot vairāk insulīna, lai sasniegtu euglikēmiju. Laika gaitā aizkuņģa dziedzera nespēj tikt līdzīgu augošajam pieprasījumam pēc insulīna un asinsritē uzkrājas liekā glikoze (Leroith, 2012).

IR parādās jau vairākus gadus pirms diabēta diagnozes noteikšanas. Hiperinsulinēmija aktivizē insulīna augšanas faktora-1 (IGF-1) receptorus, kas atrodas ādas fibroblastos un keratinocītos, tieši un netieši stimulējot to proliferāciju. Ādas slimības (keratoze, lentigo, papilomas, lentigo, psoriāze) ir cieši saistītas ar IR un MetS. IR izraisītas ādas izmaiņas parādās jau ļoti agri, tāpēc IR ādas izmaiņu atpazīšana ir drošs un vienkāršs IR noteikšanas veids. Ādas izmaiņas, kas attīstās IR dēļ, sniedz iespēju ātri, uzticami, vienkārši un droši noteikt IR (González-Saldivar, 2017; Napolitano and Megna, and Monfrecola, 2015). Jebkura patofizioloģiska disfunkcija, kas izraisa vielmaiņas kontroles zudumu organismā, var izraisīt ādas slimību. Tauku uzkrāšanās MetS ar progresējošu IR attīstību izraisa hormonālu pārmaiņu kaskādi, piemēram, ietekmi uz augšanas hormonu. Hormoni sinerģiski seko autoregulācijas principam. Tādējādi ir sagaidāms, ka pasliktināsies no androgēniem atkarīgo ādas slimību stāvoklis, piemēram, akne vai androgēnas alopēcijas. Tajā pašā laikā daudzās autoimūnās un iekaisīgās ādas slimībās ir iesaistīti tādi iekaisuma marķieri kā TNF- α , IL-17, IL-23, kā arī OS (Yamanaka, 2014), kas ir klātesoši abu slimību gadījumos. Līdz ar to ir iemesls aizdomām par kopīgiem patofizioloģiskajiem ceļiem (Huang, 2009).

Tiek pētīts interesants ādas funkcijas aspekts, kas ir saistīts ar tās spēju izvadīt no ķermeņa ksenobiotiskus, atbrīvoties no BR ar AO palīdzību un pat samazināt holesterīna līmeni ar ekskrecijas funkciju, ko veic sviedru un tauku dziedzeri.

Pamatā BR ir ksenobiotiķu sabrukšanas produkti, metabolīti. Pie ksenobiotiķiem pieder medikamenti, kosmētiskie līdzekļi, ķīmiskās vielas, artificiālie vitamīni, diētas komponenti. Ksenobiotiķi organismā tiek metabolizēti 2 fāzēs:

- 1) ar monooksigenāzes starpniecību citohromu P450s;
- 2) hidrosilētās molekulas konjugē hidrofilās substances glutations, glikuronskābe, vai arī tas notiek metilācijas procesa rezultātā.

2.6.2. Ar MetS biežāk asociētās ādas slimības

Saistība starp MetS un ādas slimībām kļūst aizvien svarīgāka, veicot jaunus atklājumus. MetS saistība ar dažādām autoimūnām vai iekaisīgām slimībām ir tikai nesen piesaistījusi interesi. Dažas iekaisīgas ādas slimības, piemēram, vitiligo, skleroderma, recidivējošs aftisks stomatīts, Beheta slimība, rozācija, *necrobiosis lipoidica*, *granuloma annulare*, fibroepiteliālie polipi, holoderma un eruptīvas ksantomas, iespējams, ir saistītas ar MetS (Seremet and Gurel, 2018). Aptaukošanās un ar to saistītā MetS ādas manifestācija var izpausties ar dažādām atradnēm uz ādas, ieskaitot AN, fibroepiteliālos polipus, celulītu, psoriāzi, *hidradenitis suppurativa*, akni un hirsutismu. Apzinoties šādas klīniskās pazīmes un to pamatā esošos sistēmiskos traucējumus, var tikt veicināta agrāka diagnosticēšana, tādējādi darot iespējamu ātrāku terapijas uzsākšanu un ilgtermiņa seku novēršanu. Šajā procesā dermatologi ir galvenās personas MetS un tā klīnisko izpausmju agrīnā atklāšanā (Ergun, 2018).

Tāpat vairākas ādas slimības tiek saistītas ar MetS klātbūtni, pamatojoties gan uz hroniska latentā iekaisuma persistēšanu organismā, gan uz OS. Balsoties uz pasaules vadošo pētnieku datiem, patoģenēzes pamatā ir ādas AO spēju trūkums / nepilnvērtība un ekskretoru funkciju traucējumi. Pēc Dirisa (Diris et al., 2003) datiem, visbiežāk neiekaisīgas ādas slimības, kas tiek novērotas metabolisma traucējumu rezultātā, ir: ādas kseroze, diabētiskā dermopātija, sejas eritroze, *xanthochromia*, pseidoskleroderma, AN. Pārējās ar MetS saistītās ādas slimības ir atspoguļotas 2.8. tabulā.

2.8. tabula

Ar MetS saistītās ādas dermatozes (A. D. Cohen, 2009)

Ādas infekcijas	Bakteriālās / sēnīšu	<i>Candida Albicans</i> <i>Tinea</i> infekcijas Folikulīts
Sviedru dziedzeri	Sekrēcijas / ekskrēcijas traucējumi	Hiperhidroze Intertrigo
Tauku dziedzeri	Hipersekrēcija / sebuma satura izmaiņas	<i>Acne</i> <i>Acne Rosacea</i> <i>Hidradenitis suppurativa</i>
Augšanas faktori	Paātrināta šūnu proliferācija / diferenciācija	<i>Acanthosis nigricans</i> Ādas papillomatoze <i>Scleroderma</i>
Imūnmodiētās ādas slimības	Hronisks, persistējošs iekaisums (TNF-a, insulīna rezistence paaugstina augšanas faktoru līmeni)	Psoriāze
Autoimūnās slimības	Cirkulējošās anti-antiviēlas pret oksidēto ZBL, paaugstinot to akumulāciju	<i>Pemfigus</i>

2.6.3. *Acanthosis nigricans*

Acanthosis nigricans (AN) ir ādas dermatoze, kam raksturīga sabiezēta āda, hiperpigmentācija kaklā, apakles zonā, kā arī mitrās un ar sviedru dziedzeriem bagātās vietās (ingvinālais rajons, paduses). AN var būt kā endokrinopātiju spogulis, bet var būt arī kā malignitātes indikators. Endokrinoloģiskām slimībām – riska faktoriem – pieskaita cukura diabētu, Kušinga sindromu, Adisona slimību, policistisko olnīcu sindromu un metabolisko sindromu. Izšķir 5 AN klasifikācijas tipus.

1. tips. Pārmantota, labdabīga AN. Nav saistīta ar endokrinopātiju.
2. tips. Labdabīga AN. Saistīta ar endokrinoloģisku patoloģiju, 2. tipa CD, hiperandrogēnēmiju, akromegāliju / gigantismu, hipotiroīdismu.
3. tips. Pseudo AN. Saistīta ar aptaukošanos un metabolisko sindromu, biežāk pacientiem ar IV–VI ādas fototipu. Aptaukošanās izraisa insulīna rezistenci.
4. tips. Medikamentu izraisīta AN. Nikotīnskābes pārdozēšana, GK, p / o kontracepcija, AH terapija.
5. tips. Maligna AN. Paraneoplastiska sindroma ietvaros. Biežāk adenokarcinoma gastrointestinālā vai genitourinālā traktā, retāk limfoma.

AN patoģenēzes pamatā ir insulīna receptoru funkcijas traucējumi vai autoantivielas pret insulīna receptoriem. MetS gadījumā novēro augšanas hormonu paaugstinātu ekspresiju, kas izraisa keratinocītu un fibroblastu pastiprinātu proliferāciju (PANS, Kluczyński, 2012), kas ir atspoguļots 2.11. attēlā. Klīniskajai slimības manifestācijai raksturīgi fibroepitēliālie polipi, hiperpigmentācija, ādas papillomatoze un hiperkeratoze. Biežāk skartie rajoni ir kakla zona, paduses, ingvinālais un cirkšņu rajoni.

2.11. attēls. *Acanthosis nigricans* patoģenētiskais mehānisms
(Higgins and Freemark, and Prose, 2008)

2.6.4. MetS ietekme uz paātrinātu ādas novecošanos

MetS gadījumā viens no patogēnētiskiem mehānismiem ir OS, kas uztur organismā, arī ādā, hronisku latentu iekaisumu. OS, kas, pēc dažādiem uzskatiem, ieņem centrālo patogēnētisko lomu MetS attīstībā, ir prooksidantu / antioksidantu disbalansa stāvoklis, kurā reaktīvo skābekļa radikāļu (ROS) tīrā summa pārsniedz organisma antioksidatīvās iespējas. ROS pārpalikums var izsaukt lipīdu, proteīnu oksidāciju un DNS oksidatīvo bojājumu. Šo procesu sauc par LP, un tas noved pie agrīnas aterosklerozes attīstības pacientiem ar MetS un ar to saistītām komplikācijām. OS ietekmē kolagēna biosintēzi, iesaistot matrices metaloproteināzes (MMP), kas degradē kolagēnu. Turklāt ar sīkajiem kolagēna fragmentiem tiek bloķēta jauna kolagēna sintēze. Tas ir būtisks komponents ādas novecošanās procesā. OS aktivē arilhidrokarbona receptorus (AhR), kas ir transkripcijas faktors un kalpo kā starpnieks citām vides faktoru negatīvām ietekmēm. Ar MetS izraisītas novecošanās izmaiņas attīstās un izpaužas visās organisma struktūrās. MetS negatīvi iespaido ādu, pasliktinot tās pamatfunkcijas (Akase et al., 2012). Ādā tiek akumulētas šūnas ar molekulārām novecošanās īpatnībām, šo šūnu daudzums var sasniegt līdz pat 15 % no kopējā šūnu daudzuma.

Priekšlaicīga ādas novecošanās ir saistīta ar ādas strukturālām izmaiņām:

- āda priekšlaicīgi kļūst plānāka;
- funkcionālais ādas stāvoklis pavājinās;
- āda nespēj veikt savas normālās, bioloģiskās funkcijas, t. i., barjerfunkciju, imūno funkciju, receptoro funkciju un termoregulācijas funkciju.

MetS ir viens no nozīmīgākajiem riska faktoriem 2. tipa cukura diabēta attīstībā, kurai ir tādas nozīmīgas komplikācijas kā mikroangiopātija un makroangiopātija (2.12. att.).

Āda un aptaukošanās

Pārlietu kalorijām bagāts enerģijas patēriņš

2.12. attēls. **Pārlietu kalorijām bagāts uzturs un to konvertācija organismā**
(personīgs zīmējums)

Papildus iespējamam lokālam efektam, ko izraisa ar ādu saistītie adipocīti aptaukošanās gadījumā, IR un 2. tipa cukura diabēta attīstība pacientiem ar aptaukošanos arī var ietekmēt ādas šūnu funkcijas. Dažu ar diabētu saistīto ādas bojājumu iemesls ir keratinocītu disfunkcija, ko savukārt izraisa izmaiņas insulīna signalizācijā, kas attiecīgi maina keratinocītu diferenciaciju un kustīgumu.

Vairāki diabētisko dzīvnieku modeļi atdarina dažus diabēta pacientu ādas fenotipus. Pelēm ar aptaukošanos (ob / ob) ir mutācija leptīnā, ob gēna produktā, un tām ir traucēta brūču dzīšana, ko izraisa diabētiskais fenotips. Leptīna ievadīšana ob/ob pelēm labo traucētu reepitelizāciju un paātrina brūču dzīšanu savvaļas tipa pelēm, iespējams, regulējot imūnsūnu infiltrāciju brūču dzīšanas iekaisuma fāzē (Goren et al., 2003). Pelēm ar funkcionālu mutāciju leptīna receptorā (db / db pele) ir arī diabētiskais fenotips. Šīs peles piedzīvo ilgstošu iekaisumu (neitrofilu un makrofāgu klātbūtni un izmainītus citokīnu līmeņus) brūču dzīšanas vēlīnās fāzēs un satur disfunkcionālas γδ T šūnas. Db / db pelēm ir mazāks keratinocītu augšanas faktora (KGF) līmenis un uz laiku mainīts skābā un bāziskā fibroblastu augšanas faktora līmenis brūču dzīšanas laikā.

Pētāmām diabētiskām pelēm arī attīstās traucēta fibroblastu funkcija, kas veicina kolagēna koncentrācijas samazināšanos un samazina ādas stiepes izturību. Brūču dzīšanas laikā šīm pelēm ir kolagēna veidošanās defekti, kas veicina brūču slēgšanās traucējumus. Tiek domāts, ka pastāv saistība starp adipocītu un fibroblastu līnijām skeleta muskuļos, kur var atrasties kopējais fibroblastu aktivācijas proteīns, kas var radīt gan fibroblastus, gan adipocītus.

Nemot vērā daudzveidību, kas pastāv starp fibroblastiem, identificējot šūnu tipu, kas rada fibroblastus un adipocītus ādā, var atklāt jaunus aspektus aptaukošanās ādas defektu patoģenēzē (Enser un Avery, 1984).

2.7. Ādas novecošanās indekss (sk. 2. pielikumu)

2.7.1. Ādas izmaiņas BR ietekmes dēļ

Viena no pēdējo gadu produktīvākajām teorijām ir BR novecošanās teorija, ko gandrīz vienlaikus izvirzīja *Harman* (1956) (Harman, 1994) un *Emanuel* (1958) (Tabas et al., 2007). Šī teorija izskaidro ne tikai novecošanās mehānismu, bet arī ar to saistīto patoloģisko procesu klāstu (sirds un asinsvadu slimības, ar vecumu saistītā imūnsupresija un smadzeņu disfunkcija, katarakta, vēzis u. c.). Saskaņā ar šo teoriju galvenokārt šūnu mitohondrijos producētās superoksīda (O_2^-), H_2O_2 , hidroksilradikāļa (OH) un, iespējams, atomārā skābekļa ($1O_2$) molekulas bojā šūnu makromolekulas (DNS, proteīnus, lipīdus) (Cutler, 1991; Shigenaga and Hagen, and Ames, 1994). Tiek uzskatīts, ka brīvie radikāļi bojā membrānas, kolagēnu, DNS, hromatīnu, strukturālās olbaltumvielas un piedalās arī kodolu un mitohondriju gēnu ekspresijas epigenētiskajā regulēšanā. BR veidojas ādā vairāku atšķirīgu procesu rezultātā (Shigenaga and Hagen, and Ames, 1993); eksogēnais stress pēc UV radiācijas ir dominējošais BR produkcijas iemesls UV starojumam pakļautā ādā. Citi svarīgi BR avoti ietver plazmas membrānas olbaltumvielas, piemēram, arvien augošo NADPH oksidāžu daudzumu. Turklāt kā endogēnais BR avots ir jāņem vērā H_2O_2 produkcija, kas veidojas kā taukskābju sadalīšanās blakusprodukts peroksisomās. To var attiecināt arī uz BR veidošanos fagocītu oksidatīvā sprādziena laikā iekaisuma reakcijās, kā arī uz dažādu citosola enzīmu, piemēram, ciklooksigenāžu, aktivitāti. Lai gan visi šie avoti veicina šūnas kopējo oksidējošo slogu, lielākā daļa no tiem šūnu BR (aptuveni 90 %), kas veidojas šūnās neatkarīgi no UV starojuma radītā stresa, veidojas mitohondrijos kā traucētas mitohondriju elpošanas blakusprodukti (Balaban and Nemoto, and Finkel, 2005). Mitohondriju radītie oksidanti tiek uzskatīti par galveno oksidatīvā bojājuma avotu, kas pastiprinās ar vecumu (Shigenaga and Hagen, and Ames, 1994). Pastāvīgie oksidatīvā bojājuma draudi šūnām, audiem un organismam lielākoties tiek novērsti ar iespaidīgu celulāro aizsardzības mehānismu klāstu, kas ir attīstījušies, lai cīnītos ar šiem brīvajiem radikāļiem (Wei YH, 2001).

Novecošanās attīstība lielā mērā ir individuāla gan attiecībā pret visu organismu (individuālais novecošanas ātrums), gan saistībā ar novecošanās struktūru – kādi orgāni un sistēmas noveco agrāk un cik lielā mērā, kuri procesi to galvenokārt nosaka. Mūsdienīgu ādas stāvokļa noteikšanas metodes, jo īpaši šūnu līmenī, nav pietiekami efektīvas, un tām ir maza

praktiskā nozīme. Viens no svarīgākajiem mūsdienu dermatokosmetoloģijas uzdevumiem ir efektīvi un droši novērst ādas bojājumu, kas radies BR ietekmes rezultātā. Pašlaik estētiskās medicīnas praksē izmanto plašu metožu klāstu, lai koriģētu ar vecuma saistītās sejas un ķermeņa izmaiņas, – mezoterapiju, biorevitalizāciju, pīlingu, frakcionēto fototermolīzi, radioviļņu iedarbību, dermabrāziju un citas metodes. Galvenais, izmantojot šīs metodes, ir ne tikai vizuāli koriģēt ādas izmaiņas, bet arī uzlabot ādas funkcionālo stāvokli, tādējādi atjaunojot ādas funkcijas, ko pirmām kārtām bojā BR. Moderno kosmetoloģijas procedūru un metožu izmantošana praksē, kas vērsta uz grumbu un citu ar vecumu saistīto ādas bojājumu korekciju, liecina, ka to lietošana ir efektīva un droša tikai, ja ņem vērā individuālas pacienta ādas īpatnības. Līdz šim nav zināma paņēmiena, kā noteikt BR izraisītu ādas novecošanos, lai varētu lemt par pretnovecošanās procedūru nepieciešamību un / vai efektivitāti. Āda, jo īpaši sejas āda, ir ietekmīgs saziņas orgāns un viens no visvieglāk pamanāmiem vecuma, veselības un slimību rādītājiem, kā arī dažādu sociāli svarīgu raksturlielumu rādītājiem, piemēram, sociālais statuss, bagātība un seksuālā pievilcība (Harman, 1994). Seja ir tā ķermeņa daļa, kam ir vislielākā nozīme savstarpējās attiecībās, un tā ir uzmanības centrā saziņas laikā. Sejas ādas novecošanās, kas ir pakļauta gan iekšējiem, gan ārējiem faktoriem (piemēram, fotobojažums un smēķēšana), un hiperfunkcionālu sejas rievu attīstība, kas rodas atkārtotu emociju izpausmju dēļ, laika gaitā var novest pie vecāka izskata. Pēdējo desmitgažu laikā ir mainījusies novecošanās kulturālā un sociālā nozīme un vecumam tiek piešķirta arvien negatīvāka nokrāsa. Bieži vien normālā iekšējā novecošanās tiek uzskatīta par medicīnisku un sociālu problēmu, kas jārisina veselības aprūpes speciālistiem. Ideja, ka hronoloģiskais vecums pats par sevi nenorāda uz vecuma sākumu un ka cilvēks var novecot bez novecošanās pazīmēm, ir kļuvusi arvien izplatītāka, un sabiedrība piešķir ļoti lielu vērtību jauneklīga izskata saglabāšanai (Gupta and Gilchrest, 2005).

Šūna ir aprīkota ar dažādiem aizsardzības mehānismiem, lai atbrīvotos no BR. Superoksīda dismutāzes (SOD) pārvērš superoksīdu par ūdeņraža peroksīdu, ko savukārt var pārvērst ūdenī ar katalāzes vai glutathiona peroksidāzes palīdzību. Šūna satur arī neenzimātiskus “attīrītājus”, piemēram, askorbātu, piruvātu, flavenoīdus, karotinoīdus un glutathionu, kas var inaktivēt potenciāli kaitējošus BR. Tomēr šīs aizsargspējas nav nevainojamas, līdz ar to šūnu makromolekulas var tikt oksidatīvi bojātas. Ir pierādīts, ka sugu dzīves ilgums ir tieši saistīts ar SOD aktivitāti, b-karotīna, a-tokoferola un urīnskābes saturu serumā (Cutler, 1991). Turklāt, piemēram, ilgi dzīvojošo mušu sugai *D. melanogaster* SOD, katalāzes un glutathiona reduktāzes ekspresija bija ievērojami augstāka nekā īslaicīgi dzīvojošām mušu sugām (Arking et al., 1996).

Ādas limfocītu un fibroblastu kultūras, kas iegūtas no 7 sugu dzīvniekiem un cilvēka, pēc dažādu faktoru iedarbības, kas vai nu izraisa, vai neizraisa oksidatīvu DNS bojājumu (ūdeņraža peroksīds, hidroperoksīds), izdzīvošanas ilguma ziņā pozitīvi korelē ar sugas maksimālo dzīvošanas laiku (Kapahi and Boulton, and Kirkwood, 1999).

SOD ir svarīga loma šūnu aizsardzībā no superoksīdu anjonradikāļu kaitīgās iedarbības, un tā tiek uzskatīta par intracelulārās AO sistēmas galveno fermentu. SOD stabilizē šūnu membrānas, novēršot LP. Samazinot O₂- līmeni, tā pasargā citus AO no tā deaktivizējošās iedarbības, it īpaši katalāzi un GPx. Paaugstināta SOD aktivitāte ir saistīta ar ūdeņraža peroksīda produkcijas pieaugumu, kurš samazinātas to iznīcinošā enzīma (katalāzes) aktivitātes gadījumā padara smagākas oksidatīvā stresa izpausmes (Hormesis et al., 2010).

SOD tiek uzskatīta par vienu no svarīgākajiem antioksidantiem, tomēr paaugstināta SOD aktivitāte uz oksidatīvā disbalansa un citu antioksidatīvās aizsardzības komponentu trūkuma (galvenokārt glutaciona peroksidāzes) fona ir saistīta ar nevēlamām blakus procesiem organisma audos (Lazzarino et al., 1994).

O₂ anjonradikāļu dismutācija SOD darbības ietekmē izraisa ūdeņraža peroksīda H₂O₂ veidošanos, kas spēj viegli iekļūt šūnu membrānās. Pārejas metālu jonu (piemēram, Fe²⁺) klātbūtnē ūdeņraža peroksīds var radīt ļoti aktīvu hidroksilgrupu (OH), kam ir vislielākā citotoksicitāte starp visiem brīvajiem radikāļiem. Tas nosaka tās pārsvarā lokālo iedarbību. Tajā pašā laikā galvenie biomolekulu bojājumu veidi ir ūdeņraža atoma atdalīšanās (tādā veidā tiek bojāts lecītīns – bioloģisko membrānu sastāvdaļa, kā arī cukurs DNS nukleozīdu sastāvā); pievienošanās molekulām ar divkāršām saitēm (mijiedarbība ar purīniem un pirimidīniem DNS un RNS, elektronu pārvešana ir svarīga OH izraisītajā bojājumā).

Ir zināms, ka SOD pat tiek uzskatīta par stresa olbaltumvielu, kas sintezējas kā atbilde uz OS (McCord, 2000). Pēc *Godin* un līdzautoru rezultātiem, SOD līmenis bija krietni paaugstināts pacientiem ar 2. tipa CD, šos pašus rezultātus ieguva *Audin* un līdzautori 12 gadus vēlāk (Godin, 1988; Audin, 2001).

Ar mitohondriju funkciju ir saistīta elektronu kustības efektivitāte caur elektronu transporta ķēdi un tās savienojumu ar oksidatīvo fosforilāciju, lai iegūtu ATP. Savienojuma efektivitāti var izmērīt eksperimentāli, nosakot ADP / O attiecību un nosakot, vai mitohondriji atrodas 3. vai 4. stāvoklī, kur 3. stāvoklis ir stāvoklis, kad oksidatīvās fosforilācijas ātrumu neierobežo ADP koncentrācija, savukārt 4. stāvoklis ir stāvoklis, kad ADP līmenis ierobežo oksidatīvo fosforilāciju. 4. stāvoklis ir saistīts ar samazinātu elpošanas ķēdi, kas izraisa “elektronu bloķēšanu” un palielina ROS blakusproduktu veidošanos.

Ja elektronu plūsmas ātrums ir lēns, elektroni mēdz uzkrāties elpošanas ķēdē, un elektroni, kuri izbēg no nedaudz caurlaidīgas elektronu transporta ķēdes, var reducēt skābekli, veidojot ļoti reaģētspējīgu brīvo radikāļu superoksīda anjonu (O_2^-), kas var tālāk reducēties līdz hidroksilradikālim (OH) un ūdeņraža peroksīdam (H_2O_2). Turklāt superoksīda anjons var uzsākt sulfīta vai slāpekļa oksīda oksidēšanos, kā rezultātā rodas tādi radikāļi kā sēra pentoksianjons vai peroksinitrīts. Kopumā mitohondriju ROS produkcija ir augsta mierīgas elpošanas laikā, bet, kad elektroni ātri plūst cauri elpošanas ķēdei, reducējot O_2 uz ūdeni, ROS ražošanas ātrums parasti ir zemāks. Ir aprēķināts, ka aptuveni 10^{12} O_2 molekulas tiek apstrādātas katrā šūnā katru dienu un ka daļēji reducētu skābekļa molekulu noplūde ir aptuveni 2 %, iegūstot aptuveni 2×10^{10} O_2 un H_2O_2 molekulas katrā šūnā dienā (Chance and Sies, and Boveris, 1979).

Papildus toksiskām elektronu transporta ķēdes reakcijām iekšējā mitohondriju membrānā mitohondriju ārējās membrānas enzīms monoamīnoksidāze katalizē biogēno amīnu oksidatīvo deamināciju un ir kvantitatīvi liels H_2O_2 avots, kas veicina brīvo radikāļu koncentrācijas paaugstināšanos gan mitohondriju matricē, gan citosolā (Cadenas and Davies, 2000). Augstas ROS koncentrācijas, kas rodas vai nu palielinātas produkcijas, vai samazinātas detoksikācijas rezultātā, var izraisīt oksidatīvus bojājumus dažādos šūnu komponentos, kas galu galā noved pie šūnu nāves (Droge, 2002).

Papildus mitohondriju bojājumam ar vecumu saistītās īpašības, kas bieži ir ROS pārpalikuma dēļ, ir oksidēto intracelulāro proteīnu uzkrāšanās ar vecumu (Stadtman, 1992), šūnu membrānu vienmērīguma samazināšanās ar vecumu (Huber et al., 1991) vai pat saistaudu remodelācijas procesa defektīva darbība ekstracelulāro matrici noārdošo metaloproteīnāžu dēļ, kā arī citas (Nelson and Melendez, 2004). Toksiskās reakcijas, ko izraisa BR, un disbalanss starp to produkciju un atbrīvošanos no tiem, būtiski veicina novecošanās procesu un ir pamats BR novecošanās teorijai (Harman, 1956).

2.7.2. Mitohondriju bojājums

Novecošanās ir sarežģīta tēma, kas ietver visas ādas funkcijas, un tās pamatā esošo mehānismu ir grūti attiecināt uz vienu konkrētu bioloģisko avotu. Vairāki pētījumi liecina par to, ka mitohondriju bojājumi ir vai nu vecuma izraisītu ādas disfunkciju cēlonis, vai arī marķieris. Bojājums un ar to saistītā mitohondriju funkciju samazināšanās var radīt novecojušas ādas izskatu. Mitohondriālā bojājuma ietekmi uz ādas novecošanos var palielināt apburtais loks. Līdz ar to mitohondriju bojājuma mazināšana un novēršana mazina arī ādas novecošanās pazīmes. Lai gan tas nekādā ziņā nav ādas novecošanās vienīgais faktors, ādas enerģijas

metabolisma sistēmu izmaiņas izraisa funkciju samazināšanos un līdz ar to veicina ādas novecošanos.

Novecojušu endotēlija šūnu mitohondriji liecina par nozīmīgu aktivitātes mazināšanos gan savienojoties, gan sadaloties – norādot, ka šie procesi ir jutīgi pret novecošanos un, iespējams, veicina bojāto mitohondriju uzkrāšanos novecošanās laikā (Jendrach et al., 2005). Šūnu novecošana ir saistīta arī ar mitohondriju morfoloģijas un ultrastruktūras novirzēm. Tipiskās mitohondriju ultrastruktūras izmaiņas novecošanas laikā, kā to var redzēt elektronmikroskopā kultivētos fibroblastos, ir zarotu mitohondriju zudums novecojušās šūnās, mitohondriju palielināšanās, matricas vakuolizācija, kristu saīsināšanās un blīvo granulu zudums (Hansford, 1983). Turklāt dažu šūnu mitohondrijos ir atrodamī cistiski pūslīši un to skaits acīmredzami palielinās novecojušās šūnās. Šie pūslīši, domājams, ir saistīti ar iekšējās membrānas novājināšanos, ļaujot dilatēties ārējai membrānai, kas citādi šķiet neskarta. Līdzīgas mitohondriju ultrastruktūras izmaiņas tiek novērotas arī kultivētos ādas fibroblastos pacientiem ar punktveida mutācijām mitohondriālā DNS (mtDNA), kas ietekmē organellu enerģētisko metabolismu.

Šīs izmaiņas ietver daļēji uzbriedušus mitohondrijus ar neparastām un retām kristām, kristu lieluma un formas heterogenitāti vai to neesamību, kā arī gandrīz pilnīgu zarotu mitohondriju trūkumu (Brantova, et al., 2006). Turklāt līdzīgas izmaiņas mitohondriju ultrastruktūrā, kā redzams novecojušos fibroblastos, novērotas arī fotobojušos keratinocītos, kas hroniski pakļauti zemām UV-B starojuma devām (Feldman et al., 1990). Līdz ar to var secināt, ka mitohondriju ultrastrukturālās izmaiņas iekšēji novecojušās šūnās ir līdzīgas tām, kas novērotas arī ādas šūnās, ko bojā iekšējie ģenētiskie defekti vai ko bojā eksogēnie stresa faktori, kas noved pie fotobojušuma. Tāpat mitohondriju raksturīgās morfoloģiskās pazīmes novecojušās šūnās var inducēt arī mitohondrijos no citādi normāliem kultivētiem primārajiem ādas fibroblastiem, inhibējot enerģijas metabolismu ar zālēm, kas vērstas pret elpošanas ķēdi (Guillery et al., 2008). Līdz ar to mitohondriju ultrastruktūras izmaiņas var tikt arī izvirzītas par cēloni un sekām mainītam mitohondriju enerģijas metabolismam.

2.7.3. DNS

DNS ir unikāla makromolekula, kas ietver rīku komplektu savai reparācijai. DNS reparācija notiek aktīvas DNS transkripcijas vietā ar enzīmu kompleksu, no kuriem daži ir īpaši pielāgoti modificētās DNS atpazīšanai un daži “aizņemt” no pašas transkripcijas iekārtas. Reparācijas uzdevums var būt simtiem tūkstošu bojājumu labošana katru dienu, un, lai gan tas ir efektīvs process, tas nav pilnīgs. Rezultātā radušās mutācijas DNS sekvencē ir nepieciešamie

komponenti ādas vēža attīstībai. Ādas novecošanu tādējādi var uzskatīt par nepilnību uzkrāšanos no atkārtotām DNS bojājuma reparācijām, kā arī brūču dzīšanas reizēm. Ādas vēzis ir tikai viena no šo procesu izpausmēm. Raugoties uz to šādi, domājams, ka pienācīgi centieni mazināt ādas novecošanos mazinās arī ādas vēža biežumu. Tā kā ilgtermiņā cilvēki ir vairāk motivēti uzlabot savu fizisko izskatu nekā samazināt iespējamo slimības risku, veiksmīgākie pretvēža attīstības centieni izpaudīsies kā ādas novecošanās ārstēšana. Ņemot vērā pašreizējos atklājumus, joprojām trūkst vispārējas, vienojošas koncepcijas, kas saistītu dažādos aprakstītos mehānismus un molekulāros mērķus. Citiem vārdiem sakot, kritiskais jautājums, uz kuru jāatbild, ir šāds: kā mtDNA mutāģenēze, neovaskularizācija, olbaltumvielu oksidācija, samazināta kolagēna sintēze un matricas metaloproteināžu pastiprināta ekspresija kopā izraisa cilvēka ādas fotonovecošanos? Kuriem no šiem mehānismiem ir galvenā nozīme, un kuri ir atbildīgi par citu mehānismu ierosināšanu? Vai dažas vai visas iepriekš minētās fotonovecojušas ādas īpašības ir tikai epifenomeni, un, ja tā, tad cik lielā mērā tās ir cēloniski saistītas ar priekšlaicīgu ādas novecošanos? Pašreizējais zināšanu stāvoklis neļauj skaidri atbildēt uz šiem jautājumiem. Tomēr tiek piedāvāta hipotēze, kas mēģina saskaņot lielāko daļu no iepriekš aprakstītajiem pētījumiem vienā modelī, kuram ir radīts termins “ādas novecošanās defektīvā dzinējspēka modelis” (Schroeder et al., 2008). Konkrētāk, UV starojuma izraisīto mtDNS mutāciju klātbūtne un no tās izrietošais apburtais loks ar turpmāku mtDNA mutāciju palielināšanos noved pie situācijas, kas atgādina “defektīvu dzinējspēku”, kura gadījumā nepietiekama enerģijas ražošana izraisa hronisku oksidatīvo stresu. Dermā tiešā DNS bojājuma un mainītas ROS produkcijas funkcionālās sekas ādas fibroblastos varētu būt (Harman, 1994) mainīts gēnu ekspresijas modelis, kas ietekmētu neovaskularizāciju un kolagēna metabolismu un, iespējams, arī iekaisuma infiltrāta veidošanos (Tabas et al., 2007), intracelulāro proteīnu oksidēšanās un proteasomu inhibīcija, un, iespējams, arī izmaiņas epidermā, piemēram, epidermas atrofija un ādas barjeras disfunkcija (Cutler, 1991). Ņemot to vērā, darbībām, kas paredzētas, lai novērstu, aizkavētu vai pat ievirzītu atpakaļgaitā fotonovecošanos, vajadzētu būt mērķētām uz dermu, nevis uz ādas epidermālo daļu.

2.7.4. Iekšējā / ārējā novecošanās, izmaiņas šūnās

Ar vecumu ādas stāvoklis pakāpeniski pasliktinās fizioloģisko mehānismu, ģenētiskās noslieces un ārējās ietekmes (īpaši saules izraisīto bojājumu) kombinācijas rezultātā. Ir zināms, ka ādas priekšlaicīgo novecošanos brīvo radikāļu bojājumu dēļ var inducēt arī ultravioletais (UV) starojums (Gentleift, 2019).

Lielākā daļa pētnieku, runājot par ādas vecuma izmaiņām, izdala hronoloģisko (fizioloģisko, dabisko) novecošanos, menopauzes novecošanos un fotonovecošanos (Makrantonaki and Zouboulis, 2007). Ir novērojama šo veidu novecošanās kombinācija un atšķirīga izpausme dažādiem cilvēkiem (Quan et al., 2002; Fisher et al., 2002). Epidemioloģiskie pētījumi liecina, jo lielāka ir kopējā UV deva, jo lielāka ir ādas vēža attīstības iespēja (Wlaschek et al., 2001). Ja brīvo radikāļu bojājumu kumulatīvā ietekme nepārsniedz noteiktu kritisko robežu, āda pati spēj tikt galā ar radikāļiem. Tomēr bieži vien aizsargbarjera nespēj cīnīties pret ārējām ietekmēm. Ķermeņa novecošanās ātrums ir tieši atkarīgs no šūnām, kas dominē, – šūnas, kuras spēj dalīties, vai brīvo radikāļu procesos bojātās šūnas. Ar vecumu saistītām izmaiņām šūnu līmenī var būt dažādas sekas, ieskaitot ādas aizsargbarjeras spēju samazināšanos. Turklāt kolagēna un elastīna līmeņa pazemināšanās dermā var izraisīt ādas izturības mazināšanos, to izstiepjot, un progresējošā asinsvadu atrofija padara pacientus uzņēmīgākus pret dermatītu, izgulējumiem un ādas plīsumiem, tiek traucēti reģenerācijas procesi. Šādu izmaiņu kombinācija var palielināt dažādu dermatoloģisko slimību risku, kā arī ievērojami pasliktināt reparācijas un reģenerācijas procesus. Turklāt vides faktoru, īpaši saules gaismas, kumulatīvā ietekme veicina būtisku neoplastisko slimību riska pieaugumu (aktīniskā keratoze, bazalioma) (Cumberbath et al., 1994; Mahbub et al., 2011).

Atšķirībā no iekšēji novecojušas ādas, kurā ir vispārēja šūnu skaita samazināšanās, fotonovecojušai ādai ir raksturīgs ādas fibroblastu skaita pieaugums, kas, domājams, ir hiperplastisks, kā arī palielināts tuklo šūnu, histiocītu un mononukleāro šūnu skaits. Šādas dermālas infiltrācijas klātbūtne norāda uz varbūtību, ka fotoboļātā ādā risinās hronisks iekaisuma process, un, lai aprakstītu šo situāciju, ir radīti termini “heliodermits” un “dermatohelioze” (Lavker and Kligman, 1988).

Ir zināms, ka ādas novecošanās intensitāti nosaka pēc morfoloģisko un strukturālo pazīmju pakāpes. Eksperimentālie un klīniskie pētījumi ir parādījuši, ka traucēta T šūnu reaktivitāte, citokīnu ražošana un citas imunoloģiskas reakcijas ir saistītas ar ādas izskata izmaiņām, tostarp dažādu saslimšanu un ādas novecošanas laikā (Zegarska, 2010).

Jaunākie pētījumi ir parādījuši, ka dermā ir palielināts CD4 + T šūnu skaits, savukārt intraepidermāli ir aprakstīti nenoteiktu šūnu infiltrāti un vienlaikus arī epidermas Langerhansa šūnu skaita samazināšanās (DeLeo and Dawes, and Jackson, 1981). Pašlaik nav zināms, vai iekaisuma šūnu klātbūtne ir epifenomens vai arī šīm šūnām ir cēloņsakarība fotonovecošanās patoģenēzē, piemēram, producējot šķīstošus mediatorus, kas varētu ietekmēt ekstracelulāro matricu proteīnu produkciju un / vai noārdīšanos.

2.7.5. Uztveramais vecums

Personas vecums ir svarīgs sociālās mijiedarbības faktors. Veids, kā cilvēks uzvedas, verbālā un ķermeņa valoda, kuru tas izvēlas, lai kādu uzrunātu, ir atkarīgs no vecuma. Tādējādi cilvēki jau kopš bērnības attīsta spēju noteikt vecumu, pamatojoties uz fiziskiem parametriem. Šie parametri var būt saistīti ar stāju, gaitu, uzvedību, paradumiem, ģērbšanās stilu, ķermeņa žestiem, bet galvenokārt tie ir saistīti ar sejas izskatu. Ir skaidrs, ka ikviens var atšķirt bērna seju no jauna pieaugušā un vecāka gadagājuma cilvēka, jo dažus acīmredzamus parametrus, piemēram, galvas lielumu un grumbu skaitu, būtiski ietekmē vecums.

Cilvēkiem kļūstot vecākiem, viss ķermenis mainās hronoloģisko un vides novecošanās faktoru ietekmē, turklāt uz sejas bieži parādās visizteiktākās izmaiņas saistībā ar paaugstinātu ārējās vides iedarbību. Hronoloģiskā jeb iekšējā novecošanās attiecas uz dabiskajām fizioloģiskajām izmaiņām audos. Vides faktori, piemēram, saules iedarbība vai ikdienas stress, ietekmē cilvēka uztveramo jeb uz aci nosakāmo vecumu, mainot viņa ādas izskatu un īpašības.

Pārmērīgas saules iedarbības gadījumā fotonovecošanās var palielināt starpību starp hronoloģisko un uztveramo vecumu. Līdz ar to cilvēka sejas izskats ne vienmēr atspoguļo viņa hronoloģisko vecumu. Daļa cilvēku izskatās jaunāki vai vecāki par savu reālo vecumu atkarībā no vairākiem faktoriem, ieskaitot ģenētisko predispozīciju, saules iedarbību, smēķēšanas ieradumu, dzīvesveida izvēli un noskaņojumu. Daži dzīves notikumi, piemēram, mīļotā nāve vai ilgstoša slimība, var paātrināt redzamās novecošanās procesu. Kosmētika, pretnovecošanās krēmi, vingrinājumi, diēta un ķirurģija ir dažas no metodēm, ko cilvēki izmanto, lai izskatītos jaunāki par savu vecumu.

Cilvēka spēja novērtēt vecumu, visticamāk, ir attīstījusies evolūcijas procesā, jo vecums ir galvenais sociālās mijiedarbības punkts. Parasti tiek apgalvots, ka "cilvēki var viegli iedalīt personu noteiktā vecuma grupā un bieži ir precīzi šajā novērtējumā" (Finn et al., 2003). Tomēr var arī pamanīt, ka dažus cilvēkus ir vieglāk kategorizēt nekā citus. Faktiski novērotāju vidū nav noteiktas vienprātības, minot cilvēku vecumu. Tādēļ ir jāizpēta mainīgie faktori, kas noved pie atšķirīgās novērotāju uztveres, un jāpanāk vienprātība par to, kā tiks definēts uztveramais vecums. Tā kā novērotāji uztveramo vecumu redz subjektīvi, vai pastāv vienprātība par uztveramo vecumu, kādu var piešķirt indivīdam? Ja nē, vai novērotāju ietekmēs viņa paša pieredze? Kādi ir galvenie sejas ādas parametri, kas ietekmē vecuma uztveri? Daudzi pētījumi ir aprakstījuši izmaiņas sejas parametros (ādas krāsa, grumbas, nokarena āda, mikrorelfejs utt.) vecuma ietekmē, bet tikai nedaudzi ir analizējuši to ietekmi uz uztveramo vecumu. Sākotnēji var analizēt sejas individuālo ādas parametru ietekmi uz uztveramo vecumu. Pēc tam vērtēt novērotāju vecuma un dzimuma ietekmi uz vecuma uztveri. Tādējādi, pirmkārt, var atspoguļot

dažādus aizspriedumus, kas ietekmē vecuma izvērtēšanu. Otrkārt, vērtēt, kā sejas ādas parametri ietekmē vecuma uztveri.

Ādas novecošanās, ko izraisa OS, klīniskās pazīmes:

- Ādas dehidratācija (pārbaudes laikā: nokarena āda, turgora un elastības samazināšanās, tostarp gravitācijas grumbu klātbūtne). Dermas pamatslāņa elastoze (apskatē: grumbas, izmaiņas mikroreljefā).

Epidermas bojājums un diskeratoze (apskatē: ādas sausums, lobīšanās, keratoze). Bojājumu rezultātā parādās ādas audzēji (keratozes zonas, tostarp aktīniskās keratozes). Aktīniskās (sauļes) keratozes raksturo sarkanu, zvīņainu plankumu parādīšanās uz ādas virsmas. Šie plankumi ar laiku var pārtapt par ļaundabīgu audzēju.

- Pigmentācijas traucējumi (apskatē: lentigo un / vai dishromija (tumši / gaiši plankumi). Lentigo (*lentigines*, *naevi spili*) ir brūni pigmenta plankumi ar noapaļotu formu, plakani vai nedaudz pacelti virs ādas virsmas ar dažādu krāsas intensitāti. Lentigo diametrā var būt līdz vairākiem milimetriem. Tie ir lokalizēti uz dažādām ķermeņa daļām, bieži vien uz sejas, rokām, rumpja, retāk uz kakla un kājām.

BR izraisītam bojājumam epidermā un dermā (keratoze, lentigo, telangiektāzijas, gravitācijas grumbas) ir raksturīgās morfoloģiskās pazīmes:

- UV starojuma iedarbībā epidermā notiek nevienmērīgi paātrināta bazālo keratinocītu proliferācija un keratinizācijas procesu traucējumi, rodas nevienmērīgs *stratum corneum* un pašas epidermas sabiezējums un attīstās keratinocītu displāzija (keratoze). Vizuāli keratoze izpaužas kā ādas lobīšanās un neoplazmu un displāziju parādīšanās. Sausa āda ar elastības samazināšanos ir viens no bioloģiskās novecošanās marķieriem un ir saistīta ar saistaudu struktūras izmaiņām. Tomēr grumbu klātbūtne pati par sevi nav novecošanās kritērijs, jo to var izraisīt citi faktori (endokrīnā patoloģija, dehidratācija, nepareizs ūdens uzņemšanas režīms). Tieši keratozes zonas ir brīvo radikāļu bojājumu izpausmes.

- Dermā BR iedarbības rezultātā veidojas hroniski bojājumi un iekaisums, tiek iznīcinātas šķiedru struktūras, galvenokārt elastīgo šķiedru (rodas homogenizācija, sabiezēšana, griešanās un sadrumstalotība, kā arī to diametra un skaita samazināšanās), – sauļes elastoze. Vizuāli elastoze izpaužas kā grumbas (gravitācijas grumbas). Līdz ar grumbu parādīšanos vienlīdz svarīgs ādas fotonovecošanās simptoms ir ādas mikroreljefa maiņa.

- Mikroreljefa izmaiņas ir viena no agrākajām ādas fotonovecošanās izpausmēm, un tās ir galvenokārt saistītas ar dermas papillārā slāņa strukturālās organizācijas traucējumiem un elastozi. Šis slānis ir ieguvis nosaukumu no daudzajām kārpiņām jeb papillām, kas spiežas epidermā un nodrošina lielu laukumu vielu apmaiņai starp dermu un epidermu. Papillārais slānis nosaka mikroreljefa raksturīgo zīmējumu uz ādas virsmas: jo izteiktākas ir dermas

papillas, jo dziļāks ir mikrorievu zīmējums. Sejas ādā papillas ir vāji attīstītas, tādēļ normāls ādas mikroreljefs ir mazāk izteikts, salīdzinot ar citām ķermeņa daļām. Ar vecumu papillas samazinās un robeža starp dermu un epidermu kļūst arvien gludāka, turklāt sejas zonā papillas var pilnībā izzust. Šo procesu var ieraudzīt ne tikai histoloģiskā preparātā, bet arī izlīdzinoties mikroreljefam. Ar vecumu ādas virsma kļūst spīdīgāka un mazāk samtaina. Mikroreljefa izlīdzināšanās ar vecumu notiek nevienmērīgi.

- Pigmentācijas traucējumi (dispigmentācija), pigmentēti plankumi biežāk lokalizēti uz sejas, roku un apakšdelmu aizmugurē (apskatē: lentigo un / vai dishromija (dispigmentācija, tumši / gaiši plankumi)). Izdala divus hiperpigmentācijas veidus:

- a) smalko plankumu tipu – tumši plankumi ar neregulāru formu un vasaras raibumu izmēru;
- b) lielo plankumu tipu – liela izmēra pigmenta plankumi; leukomelanoderma (hiper- un depigmentētie plankumi biežāk ir sejas un kakla perifērijā, roku un apakšdelmu aizmugurē). Sākotnēji šādiem plankumiem, ko dažkārt izraisa insolācija, ir dzeltenīga krāsa. Vecumā virs 50 gadiem tie sastopami 25–30 % gadījumu, vecumā no 60 līdz 90 gadiem – 80–85 %, 90–100 gados – 100 %. Šī hiperpigmentācija parādās uz ķermeņa daļām, kas pakļautas saules iedarbībai (īpaši uz rokām, sejas, krūšu augšējā daļā un uz pleciem), tādēļ tās rodas hroniskas UV iedarbības, līdz ar to hroniska iekaisuma, piemēram, epidermas endotēlīna kaskādes, dēļ (Kadono et al., 2001). To tumšais izskats, protams, radies pārmērīgas melanīna klātbūtnes konkrētajā apvidū dēļ. To var izraisīt melanīna pārprodukcija hiperaktīvos melanocītos (Noblesse et al., 2006), ilgāka melanīna aizture novecojošā epidermā saistībā ar šī audu slāņa lēnāku nomaiņu (Gilchrest, 1984), ilgāka melanīna aizture keratinocītos, kas atrodas epitēlija tapīnās (Cario-Andre et al., 2004), un dermālie melanīnu saturošie melanofāgi, kas ir histoloģiski novēroti zem lentigo plankumiem (Nordlund et al., 1998).

- Telangiektāzijas: asinsvadu sienīgas kļūst plānākas, izraisot ādas trauslumu, zilumus un asiņošanu; telangiektāzijas var novērot uz sejas (deguna spārnu, zoda, vaigu reģionā), ķermeņa, kāju ādas. Tās var būt jebkuras krāsas – no gaiši sarkanās līdz zilgani sarkanai, tāpēc tās krasi izceļas uz veselās ādas fona. Ir arvien vairāk pierādījumu, ka ādas asinsvadi var būt nozīmīgi fotonovecošanās patoģenēzē. Fotobojātā ādā ir asinsvadu bojājumi, bet iekšēji novecojušā ādā to nav. Viegla fotobojājuma gadījumā ir vēnu sienīgu bojājums, taču smagi bojātā ādā asinsvadu sienas ir sašaurinātas un ir samazināts atbalstošo perivaskulāro šūnu skaits (Braverman and Fonfrko, 1982). Samazinās asinsvadu šķērsriezumu skaits (Kligman, 1979), ir lokāli paplašinājumi, kas klīniski atbilst telangiektāzijām. Kopumā vērojamas būtiskas

izmaiņas horizontālajā asinsvadu sistēmas zīmējumā ar paplašinātiem un izkropļotiem asinsvadiem. Pētījumi ar cilvēkiem un bezspalvu skh-1 peles modeli parādījuši, ka akūta un hroniska UVB apstarošana ievērojami palielina ādas vaskularizāciju.

Šādu izmaiņu ietekme var izpausties ne tikai fiziskā līmenī. Daudzi ādas stāvokļi var ietekmēt cilvēka emocionālo veselību vai mainīt to, kā cilvēku uztver citi; šādi apstākļi var novest pie atteikšanās socializēties, kas traucē pilnvērtīgai sabiedriskās dzīves līdzdalībai un samazina dzīves kvalitāti (Fisher and Kang, and Varani, 2002).

3. Rezultāti

3.1. Aprakstošā statistika kvalitatīviem datiem

Kvalitatīviem datiem tika aprēķinātas un attēlotas grafiski frekvences. Piemēram, dzimumam. Pavisam tika apsekoti 85 pacienti bez MetS, 111 ar metabolisko sindromu, 168 sievietes un 28 vīrieši. Savukārt grupā, kam nav MetS un doti Se preparāti, ir attiecīgi 31 sieviete un 4 vīrieši ($n = 35$). Grupā, kam ir MetS un doti Se preparāti, ir attiecīgi 47 un 15 ($n = 62$). Grupā, kam nav MetS un nav doti Se preparāti, ir attiecīgi 45 un 5 ($n = 50$). Grupā, kam ir MetS un nav doti Se preparāti, ir attiecīgi 45 un 4 ($n = 49$), attēlots 3.1. attēlā. Pētāmās grupas ir salīdzināmas un viendabīgas pēc vecuma un dzimuma, un UV indeksa.

3.1. attēls. Pacientu sadalījums grupās

3.2. Aprakstošā statistika kvantitatīviem datiem

Kvantitatīviem datiem tika aprēķinātas frekvences un attēlotas grafiski. Piemēram, vecumam gados.

3.2. attēls. Statistiskie rādītāji vecumam gados

Attēlā (3.2. att.) atspoguļots, ka visiem pacientiem mediāna (stabiņa augstumā) ir 52 gadi, pirmā kvartīle (nogriežņa apakšējais punkts) 44 gadi, trešā kvartīle (nogriežņa augšējais punkts) 57 gadi. Savukārt grupā, kam nav MetS un veikta selēna substitūcija, ir attiecīgi 46, 38 un 54 gadi. Grupā, kam ir MetS un veikta Se substitūcija, ir attiecīgi 54, 47 un 58 gadi. Grupā, kam nav MetS un nav veikta selēna substitūcija, ir attiecīgi 45, 34 un 54 gadi. Grupā, kam ir MetS un nav veikta Se substitūcija, ir attiecīgi 55, 47 un 58 gadi.

3.3. attēls. Vidējais svars pacientu grupās

3.3. attēlā atspoguļots svars pacientu grupās, tā mediānais svars MetS pacientiem ir augstāks par kontroles grupas vidējo svaru, savukārt vidējais vidukļa apkārtmērs MetS grupā ir 95 cm, un MetS, kas lietoja selēnu, 100 cm, salīdzinot ar kontroles grupu, pacientiem mediānais vidukļa apkārtmērs bija 78 cm un 82 cm (attiecīgi pacienti, kas lietoja selēnu, un pacienti, kas nelietoja selēnu) (3.4. att.). Mediānais svars pacientiem ar metabolisko sindromu, kas lietoja selēnu, ir pārsvarā palielināts, bet ir arī pacienti ar aptaukošanos ($n = 27$) (3.31. att.). Mediānais ķermeņa svars analizējamās grupās ir atspoguļots 3.5. att., kur tika dalīts trijās kategorijās: normāls svars, palielināts svars un aptaukošanās. MetS pacientiem, kas saņēma selēnu, visbiežāk sastop palielinātu svaru ($n = 42$), no pacientiem ar MetS, kas nesaņēma selēnu, palielināts svars ir 30. Savukārt kontroles grupas pacientiem vidēji ir normāls svars: no pacientiem, kas nesaņēma selēnu, tāds ir 38, no tiem, kas saņēma selēnu, $n = 25$.

3.4. attēls. **Mediānais vidukļa apkārtmērs (cm)**

3.5. attēls. **Pacientu svārs**

Analizējot asins bioķīmiskos parametrus, tika noskaidrots: mediānais ABL daudzums MetS gadījumā ir zemāks par kontroles grupu (3.6. att.).

3.6. attēls. **Mediānais ABL serumā**

3.7. attēls. **Mediānais ZBL serumā**

3.8. attēls. **Mediānais triglicerīdu līmenis serumā**

3.9. attēls. Mediānais D vitamīna līmenis serumā

Seruma bioķīmiskās analīzes un to vidējo līmeņu dati ir atspoguļoti attiecīgi 3.6., 3.7., 3.8. un 3.9. attēlā.

3.10. attēls. Arteriālā hipertensija vismaz I pakāpē

Pacientiem ar metabolisko sindromu novēro paaugstinātu asinsspiedienu, vismaz pirmās pakāpes arteriālo hipertensiju (3.10. att.).

Dzīvesstila un kaitīgo ieradumu, tādu kā smēķēšana, smagu saules apdegumu esamība dzīves laikā, izdzerto šķidrumu daudzums dienā, saules aizsarglīdzekļu lietošana ikdienā un solārija apmeklējums ir atspoguļoti attiecīgi 3.11., 3.12., 3.13., 3.14. un 3.15. attēlā.

3.11. attēls. **Pacienti, kas smēķē**

3.12. attēls. **Saules apdegumi anamnēzē**

3.13. attēls. **Pacienti, kas apmeklē solāriju**

3.14. attēls. **Saules aizsardzības līdzekļu lietošana**

3.15. attēls. **Izdzertais šķidrums dienā**

Ādas izmaiņas un īpatnības metaboliskā sindroma gadījumā ir atspoguļotas 3.16.– 3.30. attēlā.

3.16. attēlā ir parādīta lentigo hiperpigmentācijas sastopamība uz ķermeņa ādas pacientiem ar MetS un bez MetS. Pacientiem, kam ir MetS bez selēna saņemšanas, lentigo uz ādas ir $n = 44$, tie, kas saņem selēnu, lentigo ir $n = 59$. Pacientiem bez metaboliskā sindroma, kas nesaņem selēnu, lentigo uz ķermeņa ādas ir $n = 38$; tie, kas saņem selēnu, $n = 25$.

3.16. attēls. **Lentigo tipa hiperpigmentācija uz ādas**

3.17. attēls. **Pigmentēto veidojumu skaits uz ādas**

Pigmentēto veidojumu skaits ir atspoguļots 3.17. attēlā. MetS pacientiem, kas saņēma selēnu, pigmentēto veidojumu skaits ir vairāk par 100 uz ķermeņa ādas ($n = 23$), tiem, kas nesaņem selēnu MetS grupā, pigmentēto veidojumu skaits ir mazāk par 25 ($n = 15$). Pacientu, kuriem nav MetS un kuri saņem selēnu, pigmentēto veidojumu skaits ir mazāk par 25 ($n = 12$), un to, kas nesaņem selēnu, pigmentēto veidojumu skaits 25–50 ($n = 15$).

3.18. attēls. Lentigo tipa hiperpigmentāciju uz plaukstu dorsālās virsmas

3.19. attēls. Seborejiskās keratozes uz ķermeņa

3.20. attēls. Aktīniskās keratozes uz ķermeņa

3.21. attēls. Telangiektāzijas uz sejas ādas

3.22. attēls. **Ādas mikroreljefs**

3.23. attēls. **Mīmikas krunciņas uz sejas**

3.24. attēls. **ĀNI un sausa āda**

Analizējot sausas sejas ādu pacientiem ar MetS, var sastapt vai nu ādas deskvamāciju vairāk par 30 % uz sejas ādas, vai arī difūzu ādas deskvamāciju, savukārt pacientiem bez MetS pārsvarā dominē āda bez deskvamācijas vai to apjoms ir mazāk par 30 % (3.24. att.).

3.25. attēls. **ĀNI un telangiektāzijas**

MetS pacientu ādā bieži var sastapt telangiektāzijas uz sejas, pārsvarā to intensitāte ir, vai nu pārklājot sejas ādu līdz 30 %, vai arī pārsniedzot 30 % no kopējā sejas ādas analizējamā lauka. Pacientiem bez MetS pārsvarā ir vai nu dažas TEA uz sejas ādas, vai arī līdz 30 % uz sejas ādas (3.25. att.).

3.26. attēls. **ĀNI un ādas mikroreljefs**

Pacientiem ar MetS ādas mikroreljefs nav tik līdzens, kā pacientiem bez MetS, respektīvi, pacientiem ar MetS dominē vidējs krunciņu daudzums un ir redzams raupjš, nelīdzens ādas mikroreljefs, savukārt pacientiem bez MetS pārsvarā ir vai nu līdzena āda, vai dažas sīkas krunciņas (3.26. att.).

3.27. attēls. ***Acanthosis nigricans* ādas hiperpigmentācija**

Pacientiem ar MetS biežāk var sastapt *acanthosis nigricans* raksturīgo ādas sabiezējumu un hiperpigmentāciju krokās, tā MetS gadījumā ir redzama vai nu skaidri saskatāma hiperpigmentācija, vai difūza hiperpigmentācija, savukārt pacientiem bez MetS tas nav raksturīgs (3.27. att.).

3.28. attēls. **Pigmentēto veidojumu skaits**

Pacienti ar MetS ir vairāk pigmentēto veidojumu skaits uz ķermeņa ādas, to daudzums ir vairāk par 100, savukārt pacientiem bez MetS pigmentēto veidojumu skaits pārsvarā ir no 25 līdz 100 veidojumiem uz ķermeņa ādas (3.28. att.).

3.29. attēls. **Lentigo tipa hiperpigmentācija uz sejas ādas**

Pacienti ar MetS dominē lentigo hiperpigmentācija uz sejas ādas, salīdzinot ar kontroles grupu (3.29. att.).

3.30. attēls. Seborejiskās keratozes uz ķermeņa ādas

Pacienti ar MetS ir lielāks seborejisko keratožu daudzums uz ķermeņa ādas, nekā pacientiem kontroles grupā (3.30. att.).

3.1. tabula

Histoloģiskie dati / atradumi. Salīdzinājums pacientiem ar MetS un bez MetS

Histoloģiskās īpašības	Ar MetS (n = 27)	Bez MetS (n = 23)
Epidermas biezums	0,71 mm	0,56 mm
Otrais salīdzināmais rādītājs	1 (1,2)	3 (3,1)
<i>Stratum corneum</i> biezums	0,18 mm	0,16 mm
<i>Stratum spinosum</i> (rindu daudzums)	9	7,5
<i>Stratum granulare</i> (rindu daudzums)	2,25	1,75
Bazālās membrānas biezums, mm	N = 14	N = 11
Adipocītu vidējais apjoms	0,33 mm	0,3 mm
Dermas elastoze	N = 9	N = 3
Perivaskulārā infiltrācija	N = 26	N = 13
Sašaurinājums dermas kapilāros	N = 26	N = 13

Pacienti, kuri ir MetS grupā, tika novēroti šādi histoloģiskie atradumi: akantoze jeb sabiezējums *stratum spinosum* slānī, dermas-epidermas jūgle saplacināta, adipocīti hipodermas slānī palielināti izmērā, kolagēna šķiedras biezas. Pacienti MetS grupā CD34 pozitīvo endotēlija šūnu kopums vairāk par 4,5 kapilāros ap 1 mm², bet pacientiem bez MetS 3,1 kapilārā ap 1 mm². Pacienti ar MetS bazālā membrāna sabiezēta. CD117 pozitīvās tuklās šūnas ir atrodamas dermā un starp adipocītiem (8 CD 117 pozitīvās šūnas uz 1 mm²). Pacienti MetS grupā novēro elastozi virspusējā dermā. Imūnreaktivitātes bcl-2 protīns kumulējas bazālās

šūnās ar vidējo apjomu 39,1 uz 100 bazālo šūnu, bet grupā bez MetSt 6,4. Vidējais biezums epidermā ir 0,71 mm (ar MetS) un 0,46 mm (bez MetS). *Stratum spinosum* biezums 0,48 mm (MetS grupā) un 0,25 mm (bez MetS). *Stratum corneum* ir 0,18 mm (ar MetS) un 0,16 mm (bez MetS). Dendrītisko šūnu kumulāciju apkārt iekaisuma šūnu perēklim varēja novērot MetS pacientiem ar akantozi un hiperkeratozes pazīmēm (3.31. att.). Dažāds kumulāciju apjoms Biberka granulām tika konstatēta MetS grupā, kā arī dažā CD 1a+ šūnu migrāciju papillārā dermā. Palielināts apjoms adipocītos tika novērots līdz 0,13 mm un fibroze dziļo kapilāru struktūrā MetS pacientiem, kā arī tika novērota apoptotiskā proteīna bcl-2 kumulācija dermā (3.32. att.).

3.31. attēls. **Agrīnās ādas izmaiņas pacientiem ar MetS hiperkeratozi (kreisajā pusē), ar dermas elastozī (labajā pusē)** (100 × Masson's trichrome)

3.32. attēls. **Apoptotiskā proteīna bcl-2 ekspresija pacientiem ar MetS (kreisajā pusē). Perivaskulārā infiltrācija ap asinsvadu MetS grupā (labajā pusē)** (En Vision metode, DakoCytomation, 100 ×)

3.33. attēls. **Optiskā dermatoskopija dispigmentācijas vizualizācijai; āda pacientiem bez MetS klātbūtnes (kreisajā pusē) un āda ar MetS klātbūtni (labajā pusē)**
(Skin analyzes, Aramhuvis Co, 60 ×)

3.34. attēls. **Dermatoskopijas atradums ar telangiektāzijām; āda bez MetS klātbūtnes (kreisajā pusē) un āda ar MetS klātbūtni (labajā pusē)**

Attiecībā uz ādas optisko dermatoskopiju pacientiem ar MetS ir spilgtāk redzama dispigmentācija ādā, pārsvarā hiperpigmentācija un pigmenta kumulācija (3.1. tabula), daudz vairāk tiek vizualizētas telangiektāzijas un virspusējie kapilāri (3.33. att. un 3.34. att.).

3.35. attēls. **Tuklo šūnu kumulācija pacientiem MetS grupā**
(En Vision metode. DakoCytomation, 100 ×)

3.36. attēls. Apoptozes proteīna kumulācijas bcl-2 pacientiem MetS grupā (kreisajā pusē) un ne MetS grupā (labajā pusē) salīdzinājums

3.3. Atkarīgu izlašu testi

Mūsu mērķis bija pētīt, vai pēc Se preparātu lietošanas pacientu ādas stāvoklis un laboratoriskie rādītāji uzlabojas, galvenais, pacientiem ar MetS. Lai pārbaudītu, vai uzlabošanās notikusi, tika lietoti atkarīgu izlašu testi – kvalitatīviem datiem *McNemar* tests un kvantitatīviem Vilkoksona tests.

3.3.1. *McNemar* testa rezultāti

McNemar tests var tikt izpildīts tikai dihotomiskiem (0 nē, 1 jā) datiem. Testa izpildei nepieciešams izveidot 2×2 kontingences tabulu (3.2. tabula).

3.2. tabula

McNemar testa 2×2 kontingences tabula

	Test 2 pozitīvs	Test 2 negatīvs	Kopā rindā
Tests 1 pozitīvs	a	b	a + b
Tests 1 negatīvs	c	d	c + d
Kopā kolonnā	a + c	b + d	n

McNemar testa nulles hipotēze $p_b = p_c$, alternatīvā hipotēze $p_b \neq p_c$ (*McNemar* test, 2020)
Testā aprēķina χ^2 (*McNemar* test, 2014).

$$\chi^2 = \frac{(b - c)^2}{(b + c)} \quad (3.1.)$$

Nosaka χ^2 vērtībai atbilstošo p vērtību, izmantojot *MS Excel* vai *SPSS* iespējas.

McNemar tests tika izpildīts grupās: kam tika veikta biopsija, nav MetS un veikta Se substitūcija ($n = 7$), un kam ir MetS un tika veikta Se substitūcija ($n = 25$). Pacientu, kam nav MetS un tika doti Se preparāti, ir maz ($n = 7$), un pēc šāda skaita nav iespējams spriest par populāciju. Tāpēc tiks analizēta grupa, kas autores pētījumā ir svarīgāka, – kam ir MetS un tika doti Se preparāti ($n = 25$). Frekvences un *McNemar* testa p vērtības parādītas grafikos (3.37.–3.40. att.).

3.37. attēls. **Rezultāti perivaskulārai limfocītu infiltrācijai**

8 pacientiem, kam sākumā bija perivaskulāra limfocītu infiltrācija (3.37. att.), pēc Se substitūcijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

3.38. attēls. **Rezultāti sašaurinātiem dermas kapilāriem**

8 pacientiem, kam sākumā bija sašaurināti dermas kapilāri (3.38. att.), pēc Se terapijas tie vairs nebija sašaurināti. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

3.39. attēls. **Rezultāti dermā mononukleāro šūnu infiltrācijai**

3 pacientiem, kam sākumā dermā bija mononukleāro šūnu infiltrācija (3.39. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības nav statistiski nozīmīgas.

3.40. attēls. **Rezultāti ECM degradācijai**

8 pacientiem, kam sākumā bija ECM degradācija (3.40. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

Tātad pēc Se terapijas samazinājās biežums:

- perivaskulārai limfocītu infiltrācijai;
- sašaurinātiem dermas kapilāriem;
- ECM degradācijai.

Aplūkosim pacientus ($n = 13$), kuriem tika veikta biopsija un kuri saņēma Se tablešu veidā.

3.41. attēls. **Rezultāti perivaskulārai limfocītu infiltrācijai (tabletes)**

6 pacientiem, kam sākumā bija perivaskulāra ly infiltrācija (3.41. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

3.42. attēls. **Rezultāti sašaurinātiem dermas kapilāriem (tabletes)**

1 pacientam, kam sākumā bija sašaurināti dermas kapilāri (3.42. att.), pēc Se terapijas tie vairs nebija sašaurināti. Šīs atšķirības nav statistiski nozīmīgas.

3.43. attēls. **Rezultāti dermā mononukleāro šūnu infiltrācijai (tabletes)**

6 pacientiem, kam sākumā dermā bija mononukleāro šūnu infiltrācija (3.43. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

3.44. attēls. **Rezultāti ECM degradācijai (tabletes)**

6 pacientiem, kam sākumā bija ECM degradācija (3.44. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

Tātad pacientiem, kas lietoja tabletes, pēc Se terapijas samazinājās biežums:

- perivaskulārai lū infiltrācijai;
- dermā mononukleāro šūnu infiltrācijai;
- ECM degradācijai.

Aplūkosim pacientus (n = 12), kas saņēma Se krēma veidā.

3.45. attēls. **Rezultāti perivaskulārai limfocītu infiltrācijai (krēms)**

6 pacientiem, kam sākumā bija perivaskulāra limfocītu infiltrācija (3.45. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

3.46. attēls. **Rezultāti sašaurinātiem dermas kapilāriem (krēms)**

2 pacientiem, kam sākumā bija sašaurināti dermas kapilāri (3.46. att.), pēc Se terapijas tie vairs nebija sašaurināti. Šīs atšķirības nav statistiski nozīmīgas.

3.47. attēls. **Rezultāti dermā mononukleāro šūnu infiltrācijai (krēms)**

6 pacientiem, kam sākumā bija dermā mononukleāro šūnu infiltrācija (3.47. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

3.48. attēls. **Rezultāti ECM degradācijai (krēms)**

6 pacientiem, kam sākumā bija ECM degradācija (3.48. att.), pēc Se terapijas tās vairs nebija. Šīs atšķirības ir statistiski nozīmīgas.

Tātad pacientiem, kas lietoja krēmu, pēc Se terapijas samazinājās biežums:

- perivaskulārai lī infiltrācijai;
- dermā mononukleāro šūnu infiltrācijai;
- ECM degradācijai.

3.3.2. Vilkoksona testa rezultāti

Vilkoksona testu lieto, lai salīdzinātu kvantitatīvus datus, kas nav normāli sadalīti vai kārtas skalā pirms un pēc eksperimenta. Vilkoksona tests tika izpildīts pēc grupām: kam nav MetS un tika doti Se preparāti (n = 35) un kam ir MetS un tika doti Se preparāti (n = 62). Kolonnā p dotas Vilkoksona testa p vērtības, statistiski nozīmīgām atšķirībām p vērtības dotas treknrakstā (3.3. tabula).

3.3. tabula

Vilkoksona testa rezultāti

Mainīgais lielums	n	Pirms terapijas			Pēc terapijas			p
		Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	
Nav MetS, Se								
Ādas novecošanās indekss	35	4,0	5,0	7,0	4,6	5,2	5,9	< 0,001
Kopējais holesterīns I, mmol/	35	4,5	5,2	5,9	4,6	5,2	5,9	0,009
ZBL, mmol/l	35	2,5	2,9	3,3	1,5	1,8	2,2	< 0,001
ABL, mmol/l	35	1,4	1,6	1,9	4,5	4,9	5,5	< 0,001
Glikoze, mmol/l	35	4,9	5,0	5,6	4,7	4,9	5,6	0,080
D vitamīns, ng/mL	35	18,1	30,6	34,3	18,1	30,6	33,5	0,125
CRO, mg/L	35	0,1	0,3	1,3	0,1	0,3	1,3	0,180
MDA, mM	35	2,3	2,5	2,7	2,2	2,3	2,5	0,018
Selēns, mg/L	35	57,0	61,0	65,0	88,0	97,0	98,0	< 0,001
SOD, U/g Hb	35	1637,0	1701,0	1824,0	1769,0	1922,0	2021,0	0,001
Elastozes pakāpe	7	0,0	1,0	1,0	0,0	1,0	1,0	1,000
Langerhansa šūnas	7	2,0	9,0	16,0	2,0	10,0	15,0	1,000
MetS, Se								
Ādas novecošanās indekss	62	4,0	6,0	6,3	5,4	6,0	6,9	0,022
Kopējais holesterīns I, mmol/	62	5,4	6,1	6,9	5,4	6,0	6,9	0,004
ZBL, mmol/l	62	3,1	3,6	4,3	1,5	1,7	2,6	< 0,001
ABL, mmol/l	62	1,4	1,6	1,9	4,5	5,0	5,5	< 0,001
Glikoze, mmol/l	62	4,9	5,3	5,8	4,9	5,2	5,7	0,237
D vitamīns, ng/mL	62	15,2	25,8	30,6	16,6	27,0	30,7	0,013
CRO, mg/L	62	0,4	1,4	3,1	0,3	1,4	2,9	0,109
MDA, mM	62	3,2	3,7	4,1	2,9	3,3	3,7	0,062
Selēns, mg/L	62	73,8	80,5	90,3	111,0	117,0	124,5	< 0,001
SOD, U/g Hb	62	1371,3	1439,5	1508,0	1452,0	1577,5	1698,0	< 0,001
Elastozes pakāpe	25	2,0	2,0	2,0	1,0	2,0	2,0	0,014
Langerhansa šūnas	25	22,0	27,0	33,5	22,0	27,0	33,5	0,046

Tiem, kam MetS un tika dots Se, pēc terapijas:

- pazeminājās mediānais ādas novecošanās indekss ($Me1 = 6$, $Me2 = 5,5$);
- pazeminājās kopējā holesterīna līmeņa mediānas;
- samazinājās ZBL mediāna;
- pieauga ABL mediāna;
- pieauga D vitamīna līmeņa mediāna;
- pieauga Se un SOD līmeņu mediānas;
- pazeminājās mediānā ādas elastozes pakāpe ($Me1 = 2$, $Me2 = 1$).

3.4. Ādas novecošanās indekss

3.4.1. Metode

Jaunā metode ļautu starp praktiski veseliem pacientiem laikus identificēt tos, kuriem jau ir attīstījies BR izraisīts bojājums, un pietiekami laikus veikt profilaktiskus un terapeitiskus pasākumus, kamēr šī profilakse joprojām ir efektīva. Metode ir informatīva, uzticama, neinvazīva, viegli reproducējama. Šo metodi var izmantot vienu pašu, kā arī kombinācijā ar jau zināmām skalām ādas novecošanās izvērtēšanai.

3.4.2. Apskate

Pacienta vizuālās apskates procedūra ilgst aptuveni 7–9 minūtes. Vizuālās pārbaudes laikā tiek noteikts ādas dermatoloģiskais stāvoklis, tās vispārējais stāvoklis (krāsa, turgors, lobīšanās), kā arī identificētas galvenās problēmas (raupjums, palielinātas poras, mikroreljefa izmaiņas, grumbas utt.).

3.4.3. Ādas novecošanās indeksa prognozēšana atkarībā no to ietekmējošiem faktoriem

Ādas novecošanās indeksa prognozēšanā atkarībā no to ietekmējošiem faktoriem tika izmantota multiplā lineārā regresija. Modelis balstīts uz sekojošiem pieņēmumiem.

Jaunam, slaidam cilvēkam ar zemu asinsspiedienu, ja augsts Se rādītājs, zems MDA, ja zems SOD, ir ļoti labs ādas stāvoklis ($\bar{ANI} = 0$).

Vecam, korpulentam cilvēkam ar augstu asinsspiedienu, ja zems Se rādītājs, augsts MDA, ja augsts SOD, ir ļoti slikts ādas stāvoklis ($\bar{ANI} = 11$).

Modelī izmantotas mainīgo lielumu minimālās un maksimālās vērtības (sk. 3.4. tabulu).

Modelī iekļauto mainīgo lielumu minimālās un maksimālās vērtības

	Minimums	Maksimums
Vecums	21	78
Sistoliskais asinsspiediens	80	180
ĶMI	18,5	42
Se	24	131
MDA	1,51	5,75
SOD	1145	2240
ĀNI	0	11

Modeļa izteiksme ir sekojošā (8.1.), un determinācijas koeficients R^2 tuvs maksimālajai vērtībai 1.

$$y = (0,099 \times (x_1 - 21) + 0,024 \times (x_2 - 80) + 0,129 \times (x_3 - 18,5) - 0,031 \times (131 - x_4) + 1,219 \times (x_5 - 1145) + 0,001 \times (x_6 - 1145)) \times (11 \div 14), R^2 = 0,996 \quad (3.2.)$$

x_1 – vecums gados

x_2 – sistoliskais asinsspiediens

x_3 – ĶMI

x_4 – Se

x_5 – MDA

x_6 – SOD

y – ĀNI

4. Diskusija

Iepriekš minētie pētījuma rezultāti devuši iespēju atrisināt pētījuma uzdevumus. Ir iegūts ĀNI, kas ir diagnostikas paņēmieni, izvērtējot OS un ādas novecošanās mijiedarbību, kā arī vizualizē iekšējo asinsvadu iespējamu novecošanos un KVS risku. Ādas kseroze un dispigmentācija, kuru novēro MetS gadījumā, liecina par OS un hronisku latentu iekaisumu ādā, kas prognostiski norāda uz paātrinātu ādas novecošanās procesu ne tikai vizuāli, bet arī morfoloģiski. Ar dziļāku ādas struktūras izpēti un iegūstot materiālu, lietojot ādas *punch* biopsiju, ir novērota ādas elastoze un dermas kapilāru sašaurinājums, kā arī imūnā reakcija ar limfocitāru infiltrāciju MetS grupā, kas, analizējot ar OS parametriem, ir savstarpēji saistīti. Tas būtiski apliecina domu par sistēmisku bojājumu MetS gadījumā, ne tikai vielmaiņas procesu ietekmi, bet arī ādas funkcionālo un fizioloģisko stāvokli kā tādu. Ādas antioksidējošā un ekskrēcijas funkcija var būt viena no galvenajām organisma AO aizsardzības sistēmas sastāvdaļām, un tai ir svarīga loma aizsardzībā no MetS sekām. Ādas bojājumu BR teorija paskaidro novecošanas mehānismu un dažādu patoloģisko procesu rašanos: sirds un asinsvadu slimības, vecuma izraisītu imūndepresiju un smadzeņu disfunkciju, kataraktu, vēzi u. c. Atbilstoši BR teorijai šūnu mitohondrijās producējas superoksīda (O_2), H_2O_2 , hidroksīlradikāla ($HO\cdot$) un singletā skābekļa ($O=O$) molekulas, kuras bojā šūnu makromolekulas: DNS, olbaltumvielas, lipīdus. Turklāt OS ne tikai tieši bojā ādas šūnu struktūras, bet arī pastiprina iekaisumu dermā un vājina ādas barjeras funkciju, kā arī veicina mikrobu infekcijas (Cutler, 1991; Shigenaga et al., 1994).

Kā zināms, nesabalansētība starp BR produkciju un ķermeņa kopējo AO aizsardzības sistēmu MetS gadījumā var būt pārmērīgas ksenobiotiskas iedarbības kombinācija, kā arī samazināta ksenobiotisko līdzekļu detoksikācija/eliminācija dzīvesveida un ģenētisko faktoru dēļ. Precīzāk, ādā ir atrodamī visi ksenobiotisko izvadišanas sistēmu fermenti, piemēram, citohroma P450 enzīmi, flavīna atkarīgā monooksigenāze, monoamīnoksidāze, alkohola dehidrogenāze un aldehīda dehidrogenāze (Shigenaga et al., 1993). Sebuma produkcijas potenciālā loma lipīdu un holesterola homeostāzē, tā ietekme uz MetS un saistība ar vairākām ādas slimībām (*acanthosis nigricans*, akne, apdegumi) ir ļoti daudz apspriesta. *Francischetti* ar līdzautoriem (Francischetti et al., 2011) aprakstījis ādas mikrocirkulatorās, strukturālās un funkcionālās izmaiņas, to ciešu saistību ar centrālo aptaukošanos. *Sonthalia* ar līdzautoriem aprakstījis hiperpigmentācijas sindromu pacientiem ar MetS (Sonthalia et al., 2020). Ir labi zināms, ka izotretinoīns, kas samazina sebuma veidošanos, ir saistīts ar paaugstinātu holesterīna līmeni organismā (Zhou et al., 2012). Ir pierādīts, ka androgēnā disbalanss ir saistīts ar aptaukošanos abiem dzimumiem un svarīga loma ir endokrinoloģiskiem disregulācijas

mehānismiem (Pasquali et al., 2003), kas nozīmē, ka aptaukošanās ir saistīta ar vairākiem patofizioloģiskiem mehānismiem, tostarp hormonālo disbalansu. Faktiski jebkura patofizioloģiska disfunkcija, kuras rezultātā tiek zaudēta metabolisma kontrole organismā, var izraisīt ādas slimību. Pastāv uzskats, ka reakciju kaskāde notiek tad, ja pastāv kaut vai viena hormonāla nelīdzsvarotība, kā tas ir insulīna gadījumā, un tas ietekmē citas orgānu sistēmas. Vairāki pētījumi parādījuši, ka dažādu ādas slimību gadījumos ir palielināts OS un iekaisuma marķieru skaits, ko novērojam arī MetS. Pētījumos par dinamiskām izmaiņām imūnās šūnās metabolā un vaskulārā patoloģijā secināts, ka imūno šūnu infiltrācija ir paaugstināta cukura diabēta slimniekiem, pacientiem ar aptaukošanos un insulīna rezistenci, ir novērota hipertensija un ateroskleroze, padarot to par imunometabolo sakarību un svarīgu terapeitisku pieeju vairākus kardiovaskulāro slimību (Balaban et al., 2005; Guzik et al., 2017).

Šī pētījuma gaitā novērotas šādas ādas izmaiņas MetS pacientiem, bet retāk novērots kontroles grupā: ādas atūdeņošanās līdz pat kserozei, turgora un elastīguma samazinājums, ādas reljefa nelīdzenums, gravitācijas grumbas, kas ir viens no parametriem, mērot ĀNI, respektīvi, MetS pacientiem ĀNI (mediāna = 6) ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu (mediāna = 4), ($p < 0,005$).

MetS pacientiem, pētījuma dalībniekiem, novēro epidermas bojājumu, dispigmentācijas (tai skaitā lentigo) un diskeratozi, ādas lobīšanos, ādas sausumu, keratozi, tai skaitā *actinic keratosis*. Metabolisma traucējumu rezultātā un MetS attīstības gadījumā mikrovaskulārais tīklojums ādā arī ir mainīts, asinsvadu lūmeni ir sašaurināti (pirms Se substitūcijas bija 92 %, pēc 40 % ($p < 0,001$)). No dermoskopiskām pazīmēm MetS pacientiem novērojami paplašināti asinsvadu kapilāri, pastiprināts pigmenta tīklojums. Savukārt histoloģiskā atradne ir ādas hiperkeratoze un epidermas sabiezējums, kā arī novēro dermas elastozi ar ekstracelulārās matricas degradāciju. Novēro perivaskulāro infiltrāciju ar dermas kapilāru sašaurinājumu. Darba autori uzskata, ka šīs izmaiņas liecina par kumulatīvu MetS novecošanās procesu uzkrāšanos un MetS ādas simptomātikas agrīnu attīstību.

Šis pētījums atspoguļo atradni, ka konstatētā iekaisīgā reakcija ādā pielīdzināma hroniskam latentam iekaisumam, ir saistīta ar OS (seko perivaskulāra un dermas infiltrācija, sašaurināti asinsvadi), var būt saistīta ar SOD paaugstināto līmeni serumā (nav MetS: mediāna = 1512 (U/g Hb), MetS: mediāna = 1545 (U/g Hb)). Domājams, ka paaugstināti SOD MetS gadījumā netieši parāda antioksidatīvo kapacitāti un aktivitāti pacienta ādā. OS arī samazina ādas aizsargfunkcijas, kas var būt klīniski redzams kā ādas kseroze, dispigmentācijas un jaunveidojumi (seborejiskās keratozes), tieši kā MetS papildu ādas izpausme (skat. rezultātos).

Šis pētījums parāda arī Langerhansa šūnu aktivitāti, pat ar minimālām UV suberitematozām devām. Paaugstināts MDA līmenis (nav MetS: mediāna = 2,82, MetS: mediāna = 2,99) var norādīt ekstracelulārās matricēs bojājumu un metaloproteināžu aktivitāti, ko var izmantot kā sekundāru MetS prognostisko rīku. Novērotie dažādie ādas simptomi, saistīti ar jaunveidojumiem, tādiem kā seborejiskās keratozes, aktīniskās keratozes, *acanthosis nigricans* (elementi – papillomas), var liecināt par papildu risku MetS prognozei.

Tā kā MetS ietekmē gandrīz visas ādas vitālās funkcijas, MetS skartajā ādā var attīstīties ādas nepietiekamības sindroms ar tās fizioloģisko funkciju pavājināšanos, imūnās atbildes reakciju neatbilstību un pavājinātu aizsardzību pret UV, kā arī netolerantas ādas un jutīgas ādas attīstību. OS un tā biomarkieri ir paaugstināti MetS gadījumā: klīniskā vērtība, paaugstināti MDA (ne > 3,15 mkM/L) un SOD (normas robežas 1307–1601 U/g Hb) var kalpot kā agrīni biomarkieri MetS turpmākai taktikai un ārstēšanas plāna izstrādāšanai, šo marķieru atpazīšana dod informāciju par iespējamu KVS un 2. tipa CD attīstības risku.

MDA un SOD līmeņu izmaiņas var būt saistītas ar dažādām ādas izmaiņām un pat ekstracelulārās matricēs degradāciju MetS gadījumā. MDA un SOD intensitāte, aktivitāte apzīmē MetS nelabvēlīgo gaitu, ko parāda šis pētījums, lietojot praktiski, var atpazīt MetS esamību. Neskatoties uz centrālās aptaukošanās trūkumu (viens no svarīgākajiem KVS riska faktoriem), pacienti ar iepriekš minētajām izmaiņām jāiekļauj smaga riska grupā ar KVS riska profilaksei.

Paaugstināts SOD līmenis serumā (mediāna = 1545 U/g Hb) pret kontroles grupu (mediāna = 1512 U/g Hb) ($p < 0,005$) kopā ar ādas keratinizāciju un raga slāņa sabiezēšanu netieši liecina par BR izraisīto ādas bojājumu, kā arī iespaido ādas imūno sistēmu (Akdeniz, 2018). Tika pierādīts, ka bojātās kolagēnās šķiedrās ar sekojošo šķiedru fragmentāciju samazinās to daudzums un diametrs. Notiek izmaiņas keratinizācijā, un parādās displastiskie keratinocīti, kas var rezultēties ar premaligniem ādas jaunveidojumiem, līdz pat malignizācijai. SOD, kas pēc darbības mehānisma pieder AO klāstam, šī pētījuma dalībniekiem, MetS pacientiem, demonstrē paaugstinātu aktivitāti laboratoriskajos rādītājos, veicot seruma analīzi, turklāt aktivitātes izteiktība korelē ($p < 0,005$) gan ar MeS simptomiem / parametriem, gan ar ādas izmaiņu smagumu, ko mēs varam redzēt saistībā ar ĀNI. SOD augstu aktivitāti pavada augsta MDA (tas liecina par aktīvu / intensīvu OS). Ņemot vērā OS īpatnības MetS pacientiem, proti, MDA, SOD un BR izraisītu ādas novecošanās pazīmju (kseroze, lentigo, *acanthosis nigricans*) savstarpējās sakarības, var secināt par MDA un SOD nozīmi pacientu aprūpē. Kā zināms, SOD ir svarīga loma šūnu aizsardzībā no superoksīdu anjonradikāļu kaitīgās iedarbības un tā tiek uzskatīta par intracelulārās AO sistēmas galveno fermentu (Back, 2012). SOD stabilizē šūnu membrānas, novēršot lipīdu peroksidāciju. Samazinot O₂- līmeni, tā pasargā

citus AO no deaktivizējošās iedarbības, it īpaši katalāzi un glutathiona peroksidāzi (GPx). Superoksīda dismutāzes pārvērš superoksīdu par ūdeņraža peroksīdu, ko savukārt var pārvērst ūdenī ar katalāzes vai GPx palīdzību. SOD tiek uzskatīta par vienu no svarīgākajiem AO, tai pašā laikā paaugstināta SOD aktivitāte uz oksidatīvā disbalansa un citu antioksidatīvās aizsardzības komponentu trūkuma (galvenokārt GPx) fona ir saistīta ar nevēlamām blakus procesiem organisma audos, tajā skaitā iekaisuma reakciju ar sekojošu citokīnu izdalīšanu (Lazzarino et al., 1994). Ir zināms, ka SOD pat tiek uzskatīta par stresa olbaltumvielu, kas sintezējas kā atbilde uz OS (McCord, 2000). Pēc *Godin* un līdzautoru rezultātiem, SOD līmenis bija krietni paaugstināts pacientiem ar 2. tipa CD, šos pašus rezultātus ieguva *Audin* un līdzautori 12 gadus vēlāk (Godin, 1988; Audin, 2001), kas apliecina domu, ka šī atradne gan nebija mūsu pētniecības mērķis, bet iespējama nevēlama MetS komplikācija. Paaugstināta SOD aktivitāte ir saistīta ar ūdeņraža peroksīda produkcijas pieaugumu, kurš samazinātas to iznīcinošā enzīma (katalāzes) aktivitātes iespaidā padara OS izpausmes smagākas (Hormesis et al., 2010). Šī pētījuma rezultāti apstiprina domu, ka Se deficīta dēļ GPx kļūst neaktīva, kā dēļ ūdeņraža peroksīds krājas un pieaug OS. Tāpēc šī pētījuma MetS pacientiem Se substitūcija pozitīvi ietekmē OS samazināšanā un uzskatāma par pamatotu. Lietojot Se, mūsu izstrādātais ĀNI MetS pacientiem ir ievērojami mazinājies: bija 6,0, palika 5,5 ($p = 0,003$); biopsijas paraugu izmeklēšana arī liecina par Se efektivitāti: elastozes pakāpe mazinājusies (no 2,0 uz 1,0 ($p = 0,002$)). Tika novērotas izmaiņas telangiektāziju, dermas kapilāru sašaurinājuma, ekstracelulārās matricē degradācijas, dermas mononukleāro šūnu infiltrācijas, kā arī perivaskulārās infiltrācijas izteiktībā. Selēns ir organismam nepieciešams antioksidants, tam ir antioksidatīvas īpašības, un tas aizsargā ādu no UV starojuma un brīvo radikāļu bojājuma.

Jāpiemin, ka selēna pieļaujamā dozēšanas spektra “terapeitiskais logs” ir samērā šaurs: starpība starp zemāko devu, ar kuru nav deficīta simptomu, un visaugstāko līmeni, kas neizraisa toksicitāti, ir no 0,1 līdz 1,0 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa svara. Tas apgrūtināja selēna kā mikroelementa izpēti tā ietekmē uz ādu. Pētījuma gaitā tika izstrādāts selēnu saturošs inovatīvs produkts, krēms, kas paredzēts pacientiem ar MetS. Veiktie pētījumi pierādīja, ka jaunajam krēma sastāvam piemīt kosmētiskās un ārstnieciski profilaktiskās īpašības, tas atjauno ādas epidermālo lipīdu barjeru un ādas barjerfunkciju pacientiem ar MetS: uzlabo ādas turgoru un mitruma stāvokli, atjauno elastību un ādas gludo reljefu, samazina pigmentācijas izpausmes, iekaisuma papillomas. Krēms tika izstrādāts ERAF projekta Nr. 2014/0024/2DP/2.1.1.1.0/14/APIA/VIAA/076 ietvaros, reģistrēti 2 patenti (LV un starptautiskais: krēms sejas ādas, kakla un dekolte zonas epidermālās lipīdās barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu).

Ādas izmaiņas MetS pacientiem varētu interpretēt šādos veidos:

- Pirmkārt, tas vēlreiz uzsver orgānu sistēmu savstarpējo saistību un to, cik lielā mērā āda ir iesaistīta vielmaiņas traucējumos.
- Šī pētījuma rezultāti liecina par ādas simptomātikas vērtīgumu un potenciālu agrīnai diagnosticēšanai un labākai to pacientu ārstēšanai, kuriem ir MetS vai pat 2. tipa CD risks un KVS risks. Ādas iesaiste un tās apmērs varētu arī palīdzēt interpretēt dažus atlikušos (t. i., tos, kas nav izskaidrojami ar parastajiem KVS riska faktoriem) mainīgos lielumus KVS sastopamībā, proti, ādas simptomātika varētu tikt izmantota kā papildu kritērijs MetS pacientu savlaicīgā atpazīšanā un novērošanā, kā arī KVS riska vizualizācijai.

Viens no šī darba rezultātiem ir ādas novecošanās indeksa (ĀNI) izstrāde. Ideja par vienkāršu ādas novērtēšanas protokolu, kas potenciāli varētu sniegt informāciju par pacienta vielmaiņas stāvokli, MetS vai CD attīstību, ir pievilcīga un neapšaubāmi uzlabotu pacientu aprūpi (Van Waateringe, 2017). MetS ir saistīts ar KVS risku, tāpēc ādas izmaiņas varētu ņemt vērā, pieņemot lēmumu par KVS profilakses nepieciešamību; mēs uzskatām, ka būtu svarīgi lietot paņēmieni, kas noteiktu ādas bojājumu, ko izraisa BR, attīstības risku, un tas ir ĀNI. ĀNI tika izstrādāts, summējot un analizējot novecošanās pazīmes ādā, dermoskopiskas izmaiņas un OS parametrus, kā arī autoru intuīciju. Iepriekš minētās ādas izmaiņas (dispigmentācija, seborejiskās keratozes, hiperpigmentācija, ādas kseroze) pārliecinoši sakrīt ar SOD aktivitātes paaugstinājumu un paaugstinātu MDA. Kā zināms, lipīdu peroksidācijas produkta MDA līmenis ir paaugstināts diabēta un aterosklerozes pacientiem. Jau tagad MDA noteikšanu izmanto sirds išēmiskās slimības un metaboliskās aptaukošanās ārstēšanas kontrolei. Tāpēc MDA līmeņa un ādas izmaiņu sakritība ir sagaidāma, un tas ir pierādīts šī pētījuma gaitā, kur MDA līmenis ir augstāks MetS grupā (nav MetS: mediāna = 2,82, MetS: mediāna = 2,99). ĀNI, kura sastāvā ir integrētas savstarpējas sakarības starp ādas izmaiņām un BR bojājumu, MetS pacientiem ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu.

Jaunais BR bojājumu izraisītu ādas neoplastisku bojājumu noteikšanas paņemiens ļauj laikus noteikt starp praktiski veselīgiem pacientiem tos, kuriem ir ādas klīniskie bojājumi, ko izraisa BR bojājumi. Tas ļauj veikt profilaktiskos un ārstnieciskos pasākumus, kad tie vēl ir efektīvi. Paņemiens ir informatīvs, ticams un reproducējams. Paņemiens ļauj laikus noteikt ādas novecošanu un neoplastiskus bojājumus. Jauno paņēmieni var izmantot ambulatori un gerontoloģijas, dermatoloģijas un kosmetoloģijas klīnikās (Patenta pieteikums P-19-06 no 29.01.2019.).

Mūsu pētījums liecina par to, ka MetS pacientiem āda ir viena no galvenajām OS izpausmēm BR dēļ, kuri pastāvīgi rodas ādā, reaģējot uz apkārtējās vides un endogēniem prooksidantiem. Fiziskās aktivitātes un psiholoģiskais stress arī var radīt OS ādai. BR, kas rodas normāla metabolisma laikā, ir normālas ādas funkcijas neatņemama sastāvdaļa, un parasti tie nodara maz kaitējuma, jo intracelulārie mehānismi mazina to kaitīgo iedarbību.

Papildus novērojumam par augstāku ĀNI līmeni indivīdos ar MetS mēs arī atklājām, ka lielāks atsevišķu MetS komponentu skaits sakrīt ar vēl augstākiem ĀNI rādītājiem. Iepriekšējais pētījums jau parādīja, ka lielāks MetS komponentu skaits bija saistīts ar augstāku AGE līmeni serumā. Kleins et al. parādīja, ka indivīdiem ar vienu MetS komponentu nākamo 5 gadu laikā bija 2,5 % risks saslimt ar KVS, turpretī indivīdiem ar četriem vai vairāk MetS komponentiem bija gandrīz 15 % risks. Piecu gadu risks attīstīties 2. tipa CD palielinājās no 1,1 % (viens MetS komponents) līdz 17,9 % ($\geq$ četriem MetS komponentiem). 11 gadu ilgs novērojošs pētījums parādīja gandrīz lineāru saistību starp atsevišķu MetS komponentu skaitu un koronārās sirds slimības risku cilvēkiem, kuriem anamnēzē nav KVS vai 2. tipa diabēta. Tāpēc mēs domājam, ka ĀNI palielināšanās var atspoguļot vēl lielāku 2. tipa CD un KVS risku, ko aprakstījām patentā. Tas ļāva iegūt labu statistisko jaudu un spēju veikt stratificētu analīzi. Turklāt šis ir lielākais pētījums par MetS ($n = 196$), kas parāda saistību starp ĀNI un vairākiem kardiometaboliskiem riska faktoriem.

Ir ziņots, ka gan MetS, gan tā parametru izplatība vīriešiem un sievietēm atšķiras; mēs novērojam, ka augstākajai ĀNI grupai bija paaugstināts asinsspiediens (mediānais arteriālais asinsspiediens MetS pacientiem ir 130/82 mmHg, kontroles grupā 118/78 mmHg ($p < 0,001$)), salīdzinot ar indivīdiem vidējā vai zemākajā ĀNI grupā. Dažos pētījumos ir aprakstīta saistība starp ādas novecošanos un paaugstinātu asinsspiedienu, taču rezultāti ir pretrunīgi.

MetS komponenti, kuri bija ievērojami augstāki MetS pacientiem salīdzinājumā ar kontroles grupu, bija dislipidēmija (paaugstināti pārsvarā ZBL un triglicerīdi), ZBL līmenis MetS pacientiem 3,7 mmol/L, kontroles grupā 3,0 mmol/L ($p < 0,001$); triglicerīdu līmenis MetS pacientiem 1,9 mmol/L, kontroles grupā 1,0 mmol/L ($p < 0,001$), glikācijas produkti ādā (AGE), augsts asinsspiediens, augsts KMI un vēdera aptaukošanās. Pēc vairāku faktoru pielāgošanas bija redzams, ka zems ZBL holesterola līmenis ir ievērojami saistīts ar augstāku ĀNI līmeni, kā arī ar paaugstinātu triglicerīdu līmeni.

Glikācijas produkti saistās ar kolagēna saišķiem, kas traucē tā funkcijām. Diabētiķiem šī parādība kļūst izteiktāka, paātrinot ādas novecošanos. OS ietekmē fibroblastu gēnu ekspresiju, samazinot metalloproteāžu inhibitoru līmeni un palielinot metalloproteāžu ražošanu, kuras savukārt noārda kolagēnu. Turklāt pats kolagēns kļūst stīvāks un ar mainītu funkciju. Balstoties uz šo teoriju, daudzos pētījumos profilaktiskai ārstēšanai tiek piedāvāti

AO un kolagēna glikācijas inhibitori. Šis kolagēna stāvoklis kopā ar OS, iekaisumu un endotēlija disfunkciju ir pētīts saistībā ar diabētu. Pretdiabēta zāles pacientiem ar 2. tipa CD teorētiski samazinātu šo reakciju smagumu, kontrolējot glikozes līmeni asinīs. Kolagēna glikācija tiek uzskatīta par platformu ādas novecošanās patoģenēzes izpētei. Ādas autofluorescence (AGE) ir izrādījusies efektīva, nosakot personas ar progresējošiem glikācijas gala produktiem un noslieci uz MetS. Tā varētu būt daudzsološa metode pētījumiem un turpmākai populācijas izmeklēšanai. Pētnieki ir izrādījuši interesi par mikroskopiskām ādas struktūras izmaiņām cilvēkiem ar MetS. Iepriekšējā pētījumā (Janovska et al., 2014) mēs mikroskopiski novērojām dispigmentācijas un telangiektāzijas uz pacientu ādas. Turklāt histoloģiskajos griezumos tika parādīta dermas elastoze, *stratum spinosum* un bazālās membrānas sabiezēšana, akantoze, kā arī viegla T limfocītu infiltrācija ap kapilāriem. Bcl-2 antiapoptiskais proteīns epidermā uzkrājās daudz vairāk indivīdiem ar MetS.

Šī pētījuma atradnes atspoguļotas arī patentos par KVS riska noteikšanu:

- LV15058 B. Augsta kardiovaskulārā riska rādītāju noteikšanas paņēmieni centrālās aptaukošanās gadījumā Baltijas jūras reģiona pacientiem / īpašnieks Rīgas Stradiņa universitāte. Patenta publ. datums 20.04.2016. Pieteikuma Nr. P-15-49 (LV), pieteikuma datums 27.05.2015., pieteikuma publikācijas datums 20.10.2015.
- PCT pieteikums WO 2016/190723 (A1). *The determination method of the high cardiovascular risk indicators in the case of central obesity in patients from Baltic sea region*; īpašnieks Rīgas Stradiņa universitāte. Pieteikuma publ. datums 01.12.2016.

Pastāv plaši izplatīts maldīgs uzskats, ka ādas bojājumi ir vienkārši kosmētiski traucējumi, kuru ārstēšanā var noderēt liels pretnovecošanās krēmu un losjonu sortiments, kas pieejams vietējā aptiekā. Priekšlaicīgas ādas novecošanās ārstēšanas stratēģijām jākoncentrējas uz holistisku, ne simptomātisku pieeju un individualizētu terapiju. Diemžēl ārsti un veselības aprūpes darbinieki bieži vien nepievērš uzmanību briesmām, diskomfortam un satraukumam, kas pastāv cilvēkiem, kurus skārušas ādas slimības.

Saskaņā ar šī pētījuma rezultātiem saistība starp ādas novecošanos un MetS tieši korelē ar ādas izmaiņu smagumu. Ņemot vērā mūsu pašreizējo izpratni par priekšlaicīgas ādas novecošanās patoģenēzi, ārstēšanas stratēģijām jākoncentrējas uz multimodalitāti un individualizētu terapiju. Ārstēšanas mērķiem un MetS laicīgai korekcijai attiecībā uz ādas izmaiņām jābūt šādiem: 1) vides un psiholoģiskā stresa samazināšana; 2) ādas barjeras funkcijas uzlabošana ar ādas mitrināšanu un mīkstinājošiem līdzekļiem; 3) OS un BR bojājuma prevencija; 4) perorālu antioksidantu lietošana uzturā. Ir nepieciešami labi izstrādāti klīniskie pētījumi, lai pilnībā novērtētu šīs pieejas un sasniegtu galveno mērķi – ne tikai mazināt simptomus, bet arī

uzlabot vispārējo dzīves kvalitāti mūsu pacientiem. MetS un āda joprojām ir aktīvu pētījumu lauks, un tiek atklātas saistības ar citiem veselības stāvokļiem. Ādas izmaiņas MetS un CD pacientu grupās tika pētītas un uzrādīja līdzīgus rezultātus, bet datu par MetS asociētām ādas izmaiņām un to nozīmi KVS riska izvērtēšanā ir maz. Afsanas un līdzautoru (Afsana et al., 2010) pētījuma rezultātā secināts, ka hipertrigliceridēmija, vēdera apkārtmērs un arteriālā hipertensija ir saistīti ar angiogrāfiskām atradnēm, bet nebija pierādīta saistība starp metabolisko sindromu un perifēro asinsvadu slimību.

Augsta ĀNI līmeņa pacientu skrīnings attiecībā uz KVS riska faktoriem var atklāt gan paaugstināta riska pacientus, gan arī nepietiekami ārstētus pacientus. KVS riska faktori bija vairāk izplatīti pacientiem ar augstu ĀNI – MetS pacientiem ĀNI (mediāna = 6) ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu (mediāna = 4), ($p = 0,005$). MetS, domājams, ir hroniska sistēmiska iekaisuma slimība, kas izraisa insulīna rezistenci, pazeminot insulīna receptoru ekspresiju. Th1 ceļa citokīni [interferons- γ , interleikīns (IL) -2, IL-12 un audzēja nekrozes faktors (TNF)- α] dominē aterosklerozes perēkļos. Turklāt insulīna receptoru ekspresijas samazināšanos endotēlija šūnās veicina slāpekļa oksīda (NO) vazodilatatora daudzums. Tādējādi rodas asinsvadu sašaurināšanās, kas izraisa palielinātu artēriju stīvumu. Arī OS un DNS / RNS bojājums ir palielināts pacientiem ar MetS, tāpat kā psoriāzes gadījumā. Tātad pierādījumi liecina (Audin et al., 2001), ka hronisks MetS iekaisums ietekmē ādas homeostāzi kombinācijā ar ģenētiskiem un citiem faktoriem. Līdz ar to ārstiem jāapzinās KVS riska palielināšanās pacientiem ar augstu ĀNI un attiecīgi jāpielāgo viņu ārstēšana.

Balstoties uz iepriekš minēto, ādas slimību pacientiem primārajā un sekundārajā aprūpē būtu jāpievērš lielāka uzmanība, lai agrāk atklātu tos, kuriem ir augsts KVS vai 2. tipa CD risks.

Iepriekš minēto ādas slimību klātbūtne cilvēkiem, kuri atbilst MetS kritērijiem, nav nekas neparasts. Mūsuprāt, šo novērojumu var interpretēt šādi:

Pirmkārt, tas vēlreiz uzsver orgānu sistēmu savstarpējo saistību un to, cik lielā mērā āda ir iesaistīta metaboliskajos traucējumos.

Otrkārt, augošā interese un ar to saistīto pētījumu rezultāti liek domāt par agrīnu slimību atklāšanu un to labāku ārstēšanu cilvēkiem, kuriem ir risks saslimt ar KVS vai 2. tipa CD.

Ādas iesaiste un tās apmērs arī varētu palīdzēt interpretēt dažas ar parastajiem KVS riska faktoriem neizskaidrojamas KVS parādību atšķirības.

Pašreizējie atklājumi par ĀNI ir šādi: MetS pacientiem ĀNI (mediāna = 6) ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu (mediāna = 4), ($p = 0,005$); indivīdiem ar MetS pastāv pozitīvā saistība starp atsevišķu MetS komponentu skaitu un augstāku ĀNI punktu līmeni. Novērojums, ka lielāks ĀNI vērtējums ir saistīts ar lielāku atsevišķu komponentu izplatību, sniedz papildu pierādījumus tam, ka ĀNI līmeņa paaugstināšanās var veicināt vairāku kardiometaboliskā riska

faktoru patofizioloģiju. Perspektīvie pētījumi ir nepieciešami, lai parādītu, vai ĀNI mērījumus var izmantot kā papildu neinvazīvu skrīninga instrumentu, lai noteiktu paaugstināta riska indivīdus gan KVS, gan 2. tipa CD gadījumā. MetS var pārvaldīt tā, lai mazinātu tā izpausmes un novērstu 2. tipa cukura diabētu un koronāro sirds slimību, ņemot vērā SOD, MDA, ĀNI.

ĀNI, kā arī MetS izraisīto ādas izmaiņu mazināšanai ieteicams lietot selēnu lokāli un perorāli. Perorālais selēns ir ieteicams ziemas sezonā, kad pārtikā trūkst antioksidantu, bet selēnu saturošu krēmu ieteicams lietot lokāli vasarā, kad ir augsta ultravioletā starojuma iedarbība.

Secinājumi

1. Apsekojot 196 pacientus ar MetS, tika konstatētas šādas nozīmīgas atšķirības: vidukļa apkārtmērs, KMI, ZBL līmenis, triglicerīdu līmenis, arteriālais asinsspiediens. Mērot glikācijas gala produktu kumulāciju ādā (*AGE reader*), MetS pacientiem ir 2,0 AU un kontroles grupā 1,5 AU ($p = 0,015$). MetS pacientiem biežāk novēro lentigo tipa hiperpigmentāciju, acanthosis nigricans, kserozi un nelīdzenu mikroreljefu. **Minētais liecina par kumulatīvu MetS novecošanās procesu uzkrāšanos** un MetS ādas simptomātikas agrīnu attīstību, proti, ādas simptomātika varētu tikt izmantota kā papildu kritērijs MetS pacientu savlaicīgā atpazīšanā un novērošanā.
2. Pacientiem ar MetS atšķirībā no kontroles grupas novērotas šādas ādas **novecošanās pazīmes**: dispigmentācija, seborejiskās keratozes un telangiektāzija, aktīniskās keratozes un *acanthosis nigricans* atradne (hiperpigmentācija, ādas sabiezējums, papilomatoze). No **dermoskopiskām** pazīmēm novērojami paplašināti asinsvadu kapilāri, pastiprināts pigmenta tīklojums. Savukārt histoloģiskā atradne ir ādas hiperkeratoze un epidermas sabiezējums, kā arī novēro dermas elastozī ar ekstracelulārās matricas degradāciju. Novēro perivaskulāro infiltrāciju ar dermas kapilāru sašaurinājumu. Summējot un analizējot novecošanās pazīmes ādā, dermoskopiskas izmaiņas un OS parametrus, tika izstrādāts **ādas novecošanās indekss (ĀNI)**, kas MetS pacientiem ir augstāks, salīdzinot ar kontroles grupu ($p = 0,005$).
3. Lietojot selēnu, mūsu izstrādātais ĀNI MetS pacientiem ir mazinājies: bija 6,0, palika 5,5 ($p = 0,003$); biopsijas paraugu patoloģiska izmeklēšana arī liecina par selēna efektivitāti – elastozes pakāpe mazinājusies. Samazinājās telangiektāziju izteiktība. Samazinājās perivaskulāra infiltrācija, ekstracelulārās matricas degradācija, dermas kapilāru sašaurinājums un mononukleāro šūnu infiltrācija pēc Se substitūcijas. **Atrastais liecina par efektīvu selēna AO iedarbību**: selēns, būdams spēcīgs antioksidants, novērš brīvo radikāļu (BR) izraisītu ādas bojājumu, mazina OS ādā, pasargā ādu no priekšlaicīgas novecošanās BR bojājuma dēļ.
4. OS īpatnības pacientiem ar MetS raksturo paaugstināta MDA un SOD aktivitāte. Tika pierādīta MDA un SOD kā agrīnu biomarkieru nozīme MetS pacientu novērošanā un ārstēšanā, MetS profilaksē. ĀNI, kura sastāvā ir integrētas savstarpējas sakarības starp ādas izmaiņām un brīvo radikāļu bojājumu, MetS pacientiem ir augstāks ($Me = 6$), salīdzinot ar kontroles grupu (mediāna = 4), ($p = 0,005$). Ņemot vērā OS īpatnības MetS pacientiem, proti, MDA, SOD un brīvo radikāļu izraisītas ādas novecošanās pazīmju (kseroze, lentigo,

acanthosis nigricans) savstarpējās likumsakarības, tiek secināts par MDA un SOD nozīmi pacientu novērošanā un ārstēšanā, MetS profilaksē.

Praktiskās rekomendācijas

1. Perorāla organiska seleno-L-metionīnu substitūcija uzlabo ādas klīniskās pazīmes, tostarp mazina hiperpigmentāciju, ādas apsārtumu un mikroreljefu. Atjauno ādas turgoru un samazina hronisku latentu iekaisumu ādā. Preventīvi mazina seborejisko keratožu un aktīnisko keratožu veidošanos ādas fotobojājuma rezultātā.
2. MetS un ādas klīniskās izpausmes kopā ar oksidatīvā stresa (SOD, MDA) parametriem un ĀNI var būt labs indikators laikus organizētiem profilaktiskiem pasākumiem KVS riska mazināšanai.
3. Izveidotais ĀNI var dot skaidru vērtējumu dermatoloģijas praksē, izvērtējot ādas novecošanās pazīmju smagumu, kā arī ĀNI kopā ar MetS klātbūtni var traktēt kā papildu vērtību KVS riska vizualizācijai.
4. Lai sasniegtu terapeitisko efektu fotobojājuma mazināšanai, rekomendē lietot kompleksi seleno-L-metionīnu perorāli kopā ar lokālu aplikāciju uz ādas krēma veidā. Perorālais selēns ir ieteicams ziemas sezonā, kad ir iespējams AO deficīts pārtikā, bet selēnu saturošu krēmu ieteicams lietot lokāli vasarā, kad ultravioletā starojuma iedarbība ir augsta.

Publikācijas par pētījuma tēmu

1. LV15405 B1. *Ādas neoplastisko bojājumu, ko izraisa brīvo radikāļu bojājumi, attīstības riska noteikšanas paņēmiens* / īpašnieks Rīgas Stradiņa universitāte. Patenta publ. datums 20.08.2020. Pieteikuma Nr. P-19-06 (LV), pieteikuma datums 29.01.2019., pieteikuma publikācijas datums 20.06.2019.
2. LV15082 B. *Krēms sejas ādas, kakla un dekoltē zonas epidermālās lipīdās barjeras atjaunošanai pacientiem ar metabolisko sindromu* / īpašnieks Rīgas Stradiņa universitāte. Patenta publ. datums 20.04.2016. Pieteikuma Nr. P-15-90 (LV), pieteikuma datums 24.08.2015., pieteikuma publikācijas datums 20.12.2015.
3. PCT pieteikums WO 2017/034384 (A1). *Epidermal lipid barrier restoring cream for facial skin, neck and decollete area for metabolic syndrome patients* / īpašnieks Rīgas Stradiņa universitāte. Pieteikuma publ. datums 02.03.2017.
4. LV15058 B. *Augsta kardiovaskulārā riska rādītāju noteikšanas paņēmiens centrālās aptaukošanās gadījumā Baltijas jūras reģiona pacientiem* / īpašnieks Rīgas Stradiņa universitāte. Patenta publ. datums 20.04.2016. Pieteikuma Nr. P-15-49 (LV), pieteikuma datums 27.05.2015., pieteikuma publikācijas datums 20.10.2015.
5. PCT pieteikums WO 2016/190723 (A1). *The determination method of the high cardiovascular risk indicators in the case of central obesity in patients from Baltic sea region.* / īpašnieks Rīgas Stradiņa universitāte. Pieteikuma publ. datums 01.12.2016.
6. Voicehovska, J., Vlaskovska, M., Janovska, J., Babikovs, S., Voicehovskis, V., Skesters, A., Silova, A., Karpovs, J., Zubova, A., Kisis, J., Daberte, I., Sprudza, D., Kleina, R. *Oxidative stress markers diagnostic value in metabolic syndrome dermal manifestations: a prospective clinical trial.* C R Acad Bulg Sci 2018; 71(2): 271-9. DOI 107546/crabs.2018.02.15.
7. *Diversity of CD1a positive cells in case of 25-hydroxyvitamin D deficiency in patients with metabolic syndrome.* Jana Janovska, Julia Voicehovska, Regina Kleina, Janis Kisis, Raimonds Karls, Olga Zubova, Sergejs Babikovs. UDC Classification: 616-01, DOI: <http://dx.doi.org/10.12955/cbup.v2.475>, pages 292-297.
8. Pilot study of skin aging peculiarities in patients with metabolic syndrome (J. Janovska, J. Voicehovska, J. Kisis, R. Kleina, R. Karls). *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 133, Supplement 1 May, 2013.

Literatūras saraksts

1. Achanta, G., Huang, P. 2004. Role of p53 in sensing oxidative DNA damage in response to reactive oxygen species-generating agents. *Cancer Research*. 64(17), 6233–6239.
2. Adomas Urbanavicius. Free Radical Damages In Proteins. <http://www.cryst.bbk.ac.uk>.
3. Afanas'ev, I. B. 2010. Signaling by reactive oxygen and nitrogen species in skin diseases. *Current Drug Metabolism*. 11(5), 409–414.
4. Afsana, F. et al. 2010. Parameters of metabolic syndrome are markers of coronary heart disease – an observation study. *International Journal of Diabetes Mellitus*. 2(2), 83–87.
5. Akase, T., Nagase, T., Huang, L., Ibuki, A., Minematsu, T., Nakagami, G., Ohta, Y., Shimada, T., Aburada, M., Sugama, J., Sanada, H. 2012. Aging-like skin changes induced by ultraviolet irradiation in an animal model of metabolic syndrome. *Biol Res Nurs*. 14, 180–187. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/accel.12017#references-section>, [viewed 25.06.2019.].
6. Akdeniz, N., Uzuncakmak, T. K., Karadag, A. S. 2018. Cutaneous manifestations of obesity and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 36, 81–88.
7. Alfthan, G. 1984. A micromethod for the determination of selenium in tissues and biological fluids by single-test-tube fluorimetry. *Analytical Chimica Acta*. 165, 187–194.
8. Alissa, E. M., Bahijri, S. M., Ferns, G. A. 2003. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit*. 9(1), 9–18.
9. Ames, B. N, Shigenaga, M. K., Hagen, T. M. 1993. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90, 7915–7922.
10. Angelova-Fischer, I., Dapic, I., Hoek, A. K., Jakasa, I., Fischer, T. W.; Zillikens, D., Kezic, S. 2014. Skin barrier integrity and natural moisturising factor levels after cumulative dermal exposure to alkaline agents in atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*, Volume 94, Number 6, 640–644. Available from: doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1815>.
11. Angelova-Fischer, I., Neufang, G., Jung, K., Jakasa, I., Fischer, T. W.; Zillikens, D. 2014. A randomized, investigator blinded efficacy assessment study of stand alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *Journal of The European Academy of Dermatology and Veneorology*, Volume 28, Issue s3. Available from: doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12479>.
12. Anonymous authors. 2008. *Boomers, the Generation that Could and Will*. Procter & Gamble Healthcare Consumer Institute.
13. Arking, R., Force, A. G., Dudas, S. P., Buck, S., Baker, G. T. 1996. Factors contributing to the plasticity of the extended longevity phenotypes of *Drosophila*. *Exp. Gerontol*. 31(6), 623–643.
14. Arnaud, J, de Lorgeril M., Akbaraly T., Salen P., Arnout J., Cappuccio F. P. 2012. Gender differences in copper, zinc and selenium status in diabetic-free metabolic syndrome European population – The IMMIDIET study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 22, 517–24.
15. Arthur, J. R., McKenzie, R. C., Beckett, G. J. 2003. Selenium in the immune system. *The Journal of Nutrition*. 133(5), 1457–1459.
16. Audin, A. 2001. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clinical Biochemistry*. 34, 65–70.
17. Balmain, A., Yuspa, S. 2014. Milestones in skin carcinogenesis: the biology of multistage carcinogenesis. *J Invest Dermatol*. 134(e1): E2-7. doi: 10.1038/skinbio.
18. Back, P., Braeckman, B. P, Matthijssens, F. 2012. ROS in aging *Caenorhabditis elegans*: damage or signaling? *Oxid Med Cell Longev*. 608478.
19. Balaban, R. S, Nemoto, S., Finkel, T. 2005. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 120, 483– 495.

20. Banerjee, R. R. 2004. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 303, 1195–1198.
21. Bera, S., Rosa, V. D., Rachidi, W., Diamond, A. M. 2013. Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? *Mutagenesis*. 28(2), 127–134.
22. Bevan, R. J., Durand, M. F., Hickenbotham, P. T., Kitas, G. D., Patel, P. R., Podmore, I. D., Griffiths, H. R., Waller, H. L., Lunec, J. 2003. Validation of a novel ELISA for measurement of MDA-LDL in human plasma. *Free Radical Biology and Medicine*. 35, 517–527.
23. Bjelland, S., Seeberg, E. 2003. Mutagenicity, toxicity and repair of DNA base damage induced oxidation. Mutation Research. *Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 531(1-2), 37–80.
24. Boldirev, A. A. 2000. Discrimination between Apoptosis and Necrosis of Neurons under Oxidative Stress. *Biochemistry (Moscow)*. 65(7), 981–990.
25. Brantova, O., Tesarova, M., Hansikova, H. 2006. Ultrastructural changes of mitochondria in the cultivated skin fibroblasts of patients with point mutations in mitochondrial DNA. *Ultrastruct Pathol*. 30, 239–245.
26. Braverman, M., Fonfrko, E. 1982. Studies in cutaneous aging: II. The microvasculature. *J Invest Dermatol*. 73, 59–66.
27. Brenneisen, P., Steinbrenner, H., Sies, H. 2005. Selenium, oxidative stress and health aspects. *Mol Aspects Med*. 26(4-5), 256–267.
28. Brys, K., Vanfleteren, J. R., Braeckman, B. P. 2007. Testing the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*. 42, 845–851.
29. Burke, K. E., Combs Jr., G. F., Gross, E. G., Bhuyan, K. C., Abu-Libdeh, H. 1992. The effects of topical and oral L-selenomethionine on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation. *Nutrition and Cancer*. 17(2), 123–137.
30. Cadenas, E., Davies, K. J. 2000. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging. *Free Radic Biol Med*. 29, 222–230.
31. Cardiol, A. J., Francisco, G., Hernández, C., Simó, R. 2006. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta*. 369(1), 1–16.
32. Cario-Andre, M., Lepreux, S., Pain, C. 2004. Perilesional vs. lesional skin changes in senile lentigo. *J Cutan Pathol*. 31, 441–447.
33. Chance, B., Sies, H., Boveris, A. 1979. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev*. 59, 527–605.
34. Cornelius, E. 1972. Increased incidence of lymphomas in thymectomized mice--evidence for an immunological theory of aging. *Experientia*. 28, 459.
35. Cui, R. 2007. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell*. 128(5), 853–864.
36. Cumberbatch, M., Fielding, I., Kimber, I. 1994. Modulation of epidermal Langerhans cell frequency by tumor necrosis factor-alpha. *Immunology*. 81, 395–401.
37. Cutler, R. G. 1991. Antioxidants and aging. *Am J Clin Nutr*. 53(1), 373–379. Available from: doi: 10.1093/ajcn/53.1.373S [viewed 25.06.2019.]. Review.
38. Dandona, P., Chaudhuri, A., Ghanim, H., Mohanty, P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 99(4A). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307055>, [viewed 25.06.2019.].
39. Danos, N., Holt, N. C., Sawicki, G. S., & Azizi, E. 2016. Modeling age-related changes in muscle-tendon dynamics during cyclical contractions in the rat gastrocnemius. *Journal of applied physiology*. 121(4), 1004–1012.
40. Davidovic, M., Sevo, G., Svorcan, P., Milosevic, D. P., Despotovic, N., Erceg, P. 2010. Old age as a privilege of the "selfish ones". *Aging and disease*. 1(2), 139–146.

41. De Leo, V. A., Dawes, L., Jackson, R. 1981. Density of Langerhans cells (LC) in normal versus chronic actinically damaged skin (CADS) of humans. *J Invest Dermatol.* 76, 330–334.
42. Douki, T., Reynaud-Angelin, A., Cadet, J., Sage, E. 2003. Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. *Biochemistry.* 42(30), 9221–9226.
43. Droge, W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 82, 47– 95.
44. Ergun, T. 2018. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 36, 41– 47.
45. Experientia, C. E. 1972. Increased incidence of lymphomas in thymectomized mice. *Evidence for an immunological theory of aging.* 28(4), 459.
46. Fain, H. D. 2013. Selenium for prevention of cutaneous melanoma. *Nutrients.* 5(3), 725–749.
47. Farage, M. A. 2007. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocular Toxicol.* 26, 343–357.
48. Farooqi, I. S. 2001. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature.* 414, 34–35.
49. Feldman, D., Bryce, G. F., Shapiro, S. S. 1990. Mitochondrial inclusions in keratinocytes of hairless mouse skin exposed to UVB radiation. *J Cutan Pathol.* 17, 96–100.
50. Finn, J. C., Cox, S. E., Earl, M. L. 2003. Social implications of hyperfunctional facial lines. *Dermatol Surg.* 29, 450–455.
51. Fisher, G. J., Datta, S. C., Talwar, H. S. 1996. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature.* 6563(379), 335–339.
52. Fisher, G. J., Kang, S., Varani, J. 2002. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 138,1462–1470.
53. Francischetti, E. A. 05.2011. Skin capillary density and microvascular reactivity in obese subjects with and without metabolic syndrome. *Microvasc Res.* 81(3), 325–330. doi: 10.1016/j.mvr.2011.01.002
54. Freitas, B. E., de Castro L. L. 2015. Antioxidant capacity total in non-melanoma skin cancer and its relationship with antioxidant nutrients. *Nutr Hosp.* 31(4), 1682–1688.
55. Friedman, J. M. 2000. Obesity in the new millennium. *Nature.* 404, 632–634.
56. *General AntiOxidant Action by Ben Best.* <http://www.benbest.com/nutrceut/AntiOxidants.html>.
57. Gentlelift.com. http://www.gentlelift.com/facial_aging.htm.
58. Gilchrest, B. A. 1984. Skin and Aging Processes. *Boca Raton: CRC Press.*
59. Godin, D. 1988. Antioxidant enzyme alterations in experimental and clinical diabetes. *Mol Cell Biochem.* 84, 223–233.
60. González-Saldivar, G., Rodríguez-Gutiérrez, R., González-González, J. G., Gómez-Flores, M., Ocampo-Candiani, J. 2017. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatology and Therapy.* 7(1), 37–51.
61. Grattagliano, I. 2008. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem.* 19, 491–504.
62. Gregorio, B. M., de Souza, D. B., de Moraes Nascimento, F., A., Pereira, L. M., Fernandes-Santos, C. 2016. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 22, 859–869. Available from: doi: 10.2174/1381612822666151209152352 [viewed 25.06.2019.].
63. Gudkov, A. V. 2002. Converting p53 from a killer into a healer. *Nature Medicine.* 11(8), 1196– 1198.
64. Guillery, O., Malka, F., Frachon, P. 2008. Modulation of mitochondrial morphology by bioenergetics defects in primary human fibroblasts. *Neuromuscul Disord.* 18, 319–330.

65. Gupta, M. A., Gilchrest, B. A. 2005. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatologic Clinics*. 23(4), 643–648.
66. Guzik, T. J., Skiba, D. S. et al. 01.07.2017. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 113(9), 1009–1023. doi: 10.1093/cvr/cvx108
67. Halliwell, B., John, M. C. Gutteridge. 2015. *Free radicals in Biology and Medicine*. 5th ed. Oxford University Press, 944.
68. Hansford, R. G. 1983. Bioenergetics in aging. *Biochim Biophys Acta*. 726, 41–80.
69. Harman, D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 11, 298–300.
70. Harman, D. Free-radical theory of aging. Increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Jun 30; 717:1-15. doi: 10.1111/j.1749–6632.1994.tb12069.x. PMID: 8030825.
71. Helmbold, P. (2017) Basophilic (Actinic) Degeneration of the Dermis: An Easy Histological Scoring Approach in Dermal Photoaging. In: Farage M., Miller K., Maibach H. (eds) *Textbook of Aging Skin*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6_3
72. Higgins, S. P., Freemark, M., Prose, N. S. 2008. Acanthosis Nigricans: A practical approach to evaluation and management. *Dermatology Online Journal*. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/7mf6g290>.
73. Hirobe, T. 2011. How are proliferation and differentiation of melanocytes regulated? *Pigment Cell Melanoma*. 24(3), 462–78. Available from: doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00845.x.
74. Ho, E., Karimi, G. K., Liu, C. C., Bhindi, R., Figtree, G. A. 2013. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol*. 1(1), 483–91. Available from: doi:10.1016/j.redox.2013.07.006 [viewed 25.06.2019.].
75. Hormesis, A. T. 2010. Signaling and Damaging Functions of Free Radicals in Aging-Free Radical Theory. *Aging Dis*. 1(2), 75–88.
76. Huang, P. L. 2009. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2(5– 6), 231–237. Available from: doi: 10.1242/dmm.001180 [viewed 25.06.2019.].
77. Huber, L. A., Xu, Q. B., Jurgens, G. 1991. Correlation of lymphocyte lipid composition membrane microviscosity and mitogen response in the aged. *Eur J Immunol.*, 2015. 21, 2761– 2765.
78. Hui, Z. Aging in the Context of Cohort Evolution and Mortality Selection. *Demography*. 51(4), 1295–1317.
79. Hunt, J. V., Dean, R. T., Wolff, S. P. 1988. Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. *Biochem. J*. 256, 205–212.
80. International Diabetes Federation. <https://www.idf.org/>.
81. Isomaa, B. 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 24, 683–689.
82. Yamanaka, K., Nakanishi, T., Saito, H., Maruyama, J., Isoda, K., Yokochi, A. 2014. Persistent release of IL-1s from skin is associated with systemic cardio-vascular disease, emaciation and systemic amyloidosis: the potential of anti-IL-1 therapy for systemic inflammatory diseases. *PLoS ONE*. 9(8). e104479. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0104479 [viewed 25.06.2019.].
83. Ya-Ting, C., Wen-Neng, C., Nai-Wen, T. 2014. The Roles of Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *BioMed Research International*. 182303, 1–14.
84. Jaitley, S., Saraswathi, T. Pathophysiology of Langerhans cells. 2012. *Journal of Oral & Maxillofacial Pathology*, 239–244. Available from: <http://www.jomfp.in/article.asp?issn=0973-029X;year=2012;volume=16;issue=2;page=239;epage=244;aulast=Jaitley>.
85. Jendrach, M., Pohl, S., Voth, M. 2005. Morpho-dynamic changes of mitochondria during ageing of human endothelial cells. *Mech Ageing Dev*. 126, 813–821.

86. Jobeili, L., Rousselle, P., Béal, D. 2017. Selenium preserves keratinocyte stemness and delays senescence by maintaining epidermal adhesion. *Aging (Albany NY)*. 9(11), 2302–2315. Available from: doi: 10.18632/aging.101322 [viewed 25.06.2019.].
87. Kadono, S., Manaka, I., Kawashima, M. 2001. The role of the epidermal endothelin cascade in the hyperpigmentation mechanism of lentigo senilis. *J Invest Dermatol.* 116, 571–577.
88. Kahn, B. B., Flier, J. S. 2000. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106, 473–481.
89. Kapahi, P., Boulton, M. E., Kirkwood, T. B. 1999. Positive correlation between mammalian life span and cellular resistance to stress. *Free Radic Biol Med.* 26(5–6), 495–500.
90. Kligman, A. M. 1979. Perspectives and problems in cutaneous gerontology. *J Invest Dermatol.* 73, 39–46.
91. Kluczynik, C. E., Mariz, L. S., Souza, L. C., Solano, G. B., Albuquerque, F. C., Medeiros, C. C. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents. *An Bras Dermatol.* 2012 Jul–Aug;87(4):531–7. doi: 10.1590/s0365-05962012000400002. PMID: 22892764.
92. Kunlin, J. 2010. *Ageing and Disease*. 2(1), 72–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995895/> [viewed 25.06.2019.].
93. Kvam, E., Tyrrell, R. M. 1997. Induction of oxidative DNA base damage in human skin cells by UV and near visible radiation. *Carcinogenesis*. 18(12), 2379–2384.
94. Lavker, R. M., Kligman, A. 1988. Chronic heliodermatitis: a morphologic evaluation of chronic actinic dermal damage with emphasis on the role of mast cells. *J Invest Dermatol.* 90, 325–330.
95. Lazzarino, G., Tavazzi, B., di Pierro, D., Giardina, B., McCord, J. M. 1994. Superoxide radical as both initiator and terminator of lipid peroxidation: the importance of oxidative balance, in *Frontiers of Reactive Oxygen Species in Biology and Medicine*. Asada, K., Yoshikawa, T. eds. *Elsevier Sciences B. V.* 523–524.
96. Lee, R. et al. 06.2012. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem.*, 19(16): 2504–2520.
97. Leroith, D. 2012. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* 343(1), 13–16. Available from: doi: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea214 [viewed 25.06.2019.].
98. Ma, W., Wlaschek, M., Tantcheva-Poór, I., Schneider, L. A., Naderi, L., Razi-Wolf, Z. 2001. Chronological ageing and photoageing of the fibroblasts and the dermal connective tissue. *Clin. Exp. Dermatol.* 26, 592–599. Available from: doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00905 [viewed 25.06.2019.].
99. Maddux, B. A. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of α -lipoic acid. *Diabetes*. 2001. 50, 404–410.
100. Mahbub, S., Brubaker, A. L., Kovacs, E. J. 2011. Aging of the innate immune system: an update. *Curr Immunol Rev.* 7, 104–115.
101. Makrantonaki, E., Zouboulis, C. C. 2007. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci.* 1119, 40–50.
102. Mantovani, A., Casatella, M. A., Jailon, S. 2011. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*. Available from: doi: 10.1038/nri3024
103. Marcia C. Haigis and Bruce A. Yankner. *The Aging Stress Response*. *Mol Cell*. 2010 Oct;40 (2):333–344.
104. Matsuoka, T. 1997. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J. Clin. Invest.* 99, 144–150.
105. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Kihara, S., Shimomura, I. 2004. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 29–33.

106. McCord, J. M. 2000. The Evolution of Free Radicals and Oxidative Stress. *Am J Med* 108, 652–659.
107. McKenzie, R. C. 2000. Selenium, ultraviolet radiation and the skin. *Clinical and Experimental Dermatology* 25(8), 631–636.
108. McNemar test. http://rasbt.github.io/mlxtend/user_guide/evaluate/mcnemar/.
109. McNemar test. <https://www.statisticshowto.com/McNemar-test/>.
110. Meagher, E. A., FitzGerald, G. A. 2000. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radical Biology and Medicine*. 28, 1745–1750.
111. Moore, J. X., Chaudhary, N., Akinyemiju, T. 2017. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Preventing Chronic Disease* 14. Available from: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2017/16_0287.htm [viewed 25.06.2019.].
112. Moslen, M. T. 1994. Reactive oxygen species in normal physiology, cell injury and phagocytosis. *Free Radicals in Diagnostic*. Edited by D. Armstrong, Plenum Press, New York.
113. Mouret, S., Baudouin, C., Charveron, M., Favier, A., Cadet, J., Douki, T. 2006. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(37), 13765–13770.
114. Mulero, M., Romeu, M., Giralt, M., Folch, J., Nogués, M. R., Fortuño, A., Sureda, F. X., Linares, V., Cabré, M., Paternáin, J. L., Mallol, J. 2006. Oxidative stress-related markers and langerhans cells in a hairless rat model exposed to UV radiation. *J Toxicol Environ Health A*. 69(14), 1371–1385.
115. Napolitano, M., Megna, M., Monfrecola, G. 2015. Insulin Resistance and Skin Diseases. *The Scientific World Journal*. 2015, Article ID 479354, 1–11. Available from: doi: 10.1155/2015/479354 [viewed 25.06.2019.].
116. Nelson, K. K., Melendez, J. A. 2004. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases. *Free Radic Biol Med*. 37, 768–784.
117. Nestle, F. O., Nickoloff, B. J. 2007. Deepening our understanding of immune sentinels in the skin. *J Clin Invest*. 117, 2382–2385.
118. Nève, J. 1996. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Ri* 3, 42–47.
119. Noblesse, E., Nizard, C., Cario-Andre, M. 2006. Skin ultrastructure in senile lentigo. *Skin Pharmacol Physiol*. 19, 95–100.
120. Nordlund, J. J., Boissy, R. E., Hearing, V. J., King, R. A., Ortonne, J. P. 1998. The Pigmentary System. *New York: Oxford University Press*. 969–975.
121. Oba, A., Edwards, C. 2006. Relationships between changes in mechanical properties of the skin, wrinkling and destruction of dermal collagen fiber bundles caused by photoaging. *Skin Res Technol*. 12(4), 283–288.
122. Oda, E. 2012. Metabolic syndrome: its history, mechanisms and limitations. *ActaDiabetol*. 49(2), 89–95. Available from: doi: 10.1007/s00592-011-0309-6 [viewed 25.06.2019.].
123. Pasquali, R. 2006 Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility* 85(5), 1319–1340.
124. Pearse, A. G. 1968. *Histochemistry, theoretical and applied*. 3rd ed., v1. Edinburg: Churchill Livingstone.
125. Pennacchi, P. C., de Almeida, M. E. S., Gomes, O. L. A., Faião-Flores, F., de Araújo Crepaldi M. C., dos Santos, M. F. 2015. Glycated reconstructed human skin as a platform to study the pathogenesis of skin aging. *Tissue Eng Part A*. 21(17–18), 2417–2425. Available from: doi: 10.1089/ten.tea.2015.0009 [viewed 25.06.2019.].

126. Pittelkow, M. R., Coffey, R. J., Moses, H. J. 1988. Keratinocytes produce and are regulated by transforming growth factors. *Ann N Y Acad Sci.* 548, 211–224.
127. Puchau, B., Zulet, M. A., Hermsdorff, H. H., Navarro-Blasco, I., Martínez, J. A. 2010. Nail antioxidant trace elements are inversely associated with inflammatory markers in healthy young adults. *Biol Trace Elem Res.* 133, 304–312.
128. Quan, T., He, T., Kang, S. 2004. Solar ultraviolet irradiation reduces collagen in photoaged human skin by blocking transforming growth factor-beta type II receptor. Smad signaling. *Am J Pathol.* 165, 741–751.
129. Quan, T., He, T., Voorhees, J. J. 2001. Ultraviolet irradiation blocks cellular responses to transforming growth factor-beta by down-regulating its type-II receptor and inducing Smad7. *J Biol Chem.* 276, 26349–26356.
130. Quan, T., He, T., Kang, S. 2002. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 119,499–506.
131. Rayman, M. P. 2000. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 356(15), 233–241.
132. Reaven, G. M. 2011. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med.* 269(2), 127–136. Available from: doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x [viewed 25.06.2019.].
133. Reiser, K. 1991. Nonenzymatic glycation of collagen in aging and diabetes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 37, 17–29.
134. Ridley, A. J., Whiteside, J. R., McMillan, T. J., Allinson, S. L. 2009. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *International Journal of Radiation Biology.* 85(3), 177–195.
135. Ring, J. 2016. Atopic dermatitis. Eczema. *Springer International Publishing*, 224. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-22243-1>
136. Rozemuller, A. J. 2005. The neuroinflammatory response in plaques and amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 4(3), 223–33.
137. Schroeder, P., Gremmel, T., Berneburg, M., Krutmann, J. 2008. Partial depletion of mitochondrial DNA from human skin fibroblasts induces a gene expression profile reminiscent of photoaged skin. *J Invest Dermatol.* 128, 2297–2303.
138. Sengupta A., Lichti, U. F., Carlson B. A. 2010. Selenoproteins are essential for proper keratinocyte function and skin development. *PLoS One*, article e12249. 8(5).
139. Seo, Y. R., Sweeney, C., Smith, M. L. 2002. Selenomethionine induction of DNA repair response in human fibroblasts. *Oncogene.* 21(23), 3663–3669.
140. Seremet, S., Gurel, M. S. 2018. Miscellaneous skin disease and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 36 (2018), 93–99.
141. Shi, Y., Massague, J. 2003. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell.* 113, 685–700.
142. Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., Ames, B. N. 1994. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 91(23), 10771–10778.
143. Shimokawa, I. T. L. 2010. Dietary restriction and aging in rodents: a current view on its molecular mechanisms. *Aging Dis*, 1(2), 89–107.
144. Sonthalia, S., Agrawal, M., Sharma, P., Pandey, A. Maturation Hyperpigmentation: Cutaneous Marker of Metabolic Syndrome. *Dermatol Pract Concept.* 2020 Apr 20;10(2):e2020046. doi: 10.5826/dpc.1002a46. PMID: 32363108; PMCID: PMC7190466.
145. Soory, M. 2012. Nutritional antioxidants and their applications in cardiometabolic diseases. *Infect. Disord. Drug Targets.* 12, 388–401. Available from: doi: 10.2174/187152612804142233 [viewed 25.06.2019.].

146. Stadtman, E. R. 1992. Protein oxidation and aging. *Science*. 257, 1220–1224.
147. Stambach, N. S., Taylor, M. E. 2003. *Glycobiology* 13, 401–410.
148. Stefanadi, E. C., Dimitrakakis, G., Antoniou, C. K. 2018. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 10(9). Available from: doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
149. Tabas, I., Seimon, T., Arellano, J., Li, Y., Forcheron, F. 2007. The impact of insulin resistance on macrophages death pathways in advanced atherosclerosis. *Novartis Founds Symp*. 286, 99–109, discussion 109–112, 162–163, 196–203.
150. Takahara, K., Omatsu, Y., Yashima, Y., Maeda, Y., Tanaka, S., Iyoda, T., Clusen, B., Matsubara, M., Letterio, J., Steinman, R. M., Matsuda, Y., Inaba, K. 2002. *Int. Immunol.* 14, 433–444.
151. Takahara, K., Yashima, Y., Omatsu, Y., Yoshida, H., Kimura, Y., Kang, Y. S., Steinman, R. S., Park, C. G., Inaba, K. 2004. *Int. Immunol.*, 16, 819–829.
152. Teibe, U. 2007. *Bioloģiskā statistika*. Rīga: Latvijas Universitāte, 156.
153. Teibe, U., Berkis, U. 2001. *Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 88.
154. Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W., Hotamisligil, G. S. 1997. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*. 389, 610–614.
155. Van Heemst, D. 2010. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis*. 1(2), 147–157.
156. Van Waateringe, R. P., Slagter, S. N., van Beek, A. P., van der Klauw, M. M., van Vliet-Ostapchouk, J. V., Graaff, R. 2017. Skin autofluorescence, a non-invasive biomarker for advanced glycation end products, is associated with the metabolic syndrome and its individual components. *Diabetol Metab Syndr*. 9, 42. Available from: doi: 10.1186/s13098-017-0241-1 [viewed 25.06.2019.].
157. Wang, A. S., Dreesen, O. 2018. Biomarkers of Cellular Senescence and Skin Aging. *Front Genet*. 247(9), 23. Available from: doi:10.3389/fgene.2018.00247 [viewed 25.06.2019.].
158. Wei, Y. H., Lu, C. Y., Wei, C. Y., Ma, Y. S., Lee, H. C. 2001. Oxidative stress in human aging and mitochondrial disease-consequences of defective mitochondrial respiration and impaired antioxidant enzyme system. *Chin J Physiol*. 44, 1–11.
159. Wiseman, H., Halliwell, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *The Biochemical Journal*., 1996., 313(1), 17–29.
160. Wlaschek, M., Tancheva-Poór, I., Naderi, L., Ma, W., Schneider, L. A., Razi-Wolf, Z., Schüller, J., Scharffetter-Kochanek, K. 2001. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B*. 63(1–3), 41–51.
161. Woolliams, J. A., Wiener, G., Anderson, P. H., McMurray, C. H. 1983. Variation in the activities of glutathione-peroxidase and superoxide-dismutase and in the concentration of copper in the blood in various breed crosses of sheep. *Research in veterinary science*. 34, 253–256.
162. Xu, Y., Shao, Y., Voorhees, J. J. 2006. Oxidative inhibition of receptor- type protein-tyrosine phosphatase kappa by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes. *J Biol Chem*. 281, 27389–27397.
163. Zegarska, B. 2010. Histopathological lesions in different types of skin aging. *Acta Dermatoven APA*. 19.
164. Zeng, Y., Shen, K. 2010. Resilience significantly contributes to exceptional longevity. *Current gerontology and geriatrics research*. 525693.
165. Zhou, S. S., Li, D., Zhou, Y. M., Cao, J. M. 2012. The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 4(1), 15. Available from: doi: 10.1186/1758-5996-4-15 [viewed 25.06.2019.].

166. Zhou, S. S., Zhou, Y. M. 2011. Dietary methyl-consuming compounds and metabolic syndrome. *Hypertens Res.* 34, 1239–1245.
167. Zuber, T. J. 1994. Skin biopsy techniques: when and how to perform punch biopsy. *Consultant.* 34, 1467–1470.
168. Zuber, T. J. 2002. Punch Biopsy of the Skin Saginaw Cooperative Hospital, Saginaw, Michigan. *Am Fam Physician.* 65(6), 1155–1158.
169. Zulet, M. A., Puchau, B., Hermsdorff, H. H., Navarro, C., Martínez, J. A. 2009. Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutr Res.* 29, 41–48.
170. Арнольд, Ю. 2004. Свободные радикалы – друзья или враги? Свойства, функции и секреция миелопероксидазы человека. *Биохимия.* 69(1), 8–15.
171. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // *Соросовский Образовательный Журнал.* 2000. Т 6, №12.–С13.
172. Клебанов, Г. И., Теселкин, Ю. О., Бабенкова, И. В., Любицкий, О. Б., Владимиров, Ю. А. 1999. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестн. РАМН.* 2, 15–21.
173. Лушак, В. И. 2001. Окислительный стресс и механизмы защиты у бактерий. *Биохимия.* 66(5). 592–609.
174. Пескин, А. В. 1997. Взаимодействие активного кислорода с ДНК. *Биохимия.* 62(12), 1571–1578.
175. Смирнова, Г. О., Мантурова, Н. Е., Топчиева, Г. В., Ступин, В. А. 2012. Прогнозирование результатов эстетических вмешательств по механизмам старения кожи и соотношению коллагена. *Фундаментальные исследования.* 7(1), 190–194. Доступно: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30065> [дата обращения: 26.11.2018.].
176. Турпаев, К. Т. 2002. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов. *Биохимия.* 67(3), 339–352.

Pateicības

Vēlos izteikt pateicību visiem, kas palīdzēja promocijas darba izstrādē. Pateicos savai ģimenei Allai un Anatolijam Janovskim par atbalstu un ticību man.

Vēlos pateikties zinātniskā darba vadītājiem asoc. prof. Jūlijai Voicehovskai un prof. Jānim Kīsim par padomiem un praktiskām rekomendācijām, paldies par iespēju kopā strādāt un mācīties, virzīties uz priekšu.

Izsaku pateicību prof. Regīnai Kleinai par neatlaidību un mērķtiecību, prof. Andrejam Šķesteram par sadarbību un palīdzību.

Paldies manam vīram Eduardam par sapratni, atbalstu un entuziasmu.

Izsaku pateicību katram, kas mani atbalstījis, bez jums neizdotos veikt man tik interesantu un aizraujošu zinātnisku pētījumu.

Pielikumi

Fitzpatrick's klasifikācija pēc ādas fototipiem

Tips	Definīcija	Apraksts	Individuāla aizsardzība
I	Āda vienmēr apdeg, bet nekad neiedeg	Bāla āda, sarkani mati, zilas vai zaļas acis	3 līdz 10 minūtes
II	Vienmēr apdeg, dažreiz iedeg	Gaiša āda, zilas vai zaļas acis	10 līdz 20 minūtes
III	Var apdegt, parasti iedeg	Tumšāka āda, tumši mati, brūnas acis	20 līdz 30 minūtes
IV	Reti apdeg, vienmēr iedeg	Vidusjūras cilvēki Brūni, melni mati, tumšas acis	40 un vairāk minūtes
V	Vidēji konstitucionālās pigmentācijas	Latīņamerika, Tuvie Austrumi Brūni, melni mati, tumšas acis	40 un vairāk minūtes
VI	Spēcīga pigmentācija	Melnā rase	40 un vairāk minūtes

Ādas novecošanās indekss

(Janovska, J. *et al.* Ādas neoplastisku bojājumu, ko izraisa brīvo radikāļu bojājumi, noteikšanas paņēmieni, 2019)

Klīniskās izmaiņas	Dermatoskopiskā aina
Ādas sausums (ĀS), kseroze	0 – lobīšanos nenovēro 1 – lobīšanās pārsniedz 30 % no skatītā lauka, keratoze novērojama 2 – difūza ādas lobīšanās, izteikta keratoze (2–3)
Dispigmentācija (D)	0 – nav 1 – nevienmērīga hiperpigmentācija, atsevišķi lentigo (2–3) 2 – 4–6 un vairāk lentigo, hiperpigmentācijas laukumi
Teleangiektāzijas (TEA)	0 – nav 1 – dažas teleangiektāzijas (1–2) 2 – teleangiektāzijas pārklāj vairāk par 30 % no skatītā lauka
Mikroreljefs (M)	0 – mikroreljefs nav saskatāms vai nedaudz sīku krunciņu 1 – maigu krunciņu tīkliņš, gravitācijas krunciņas 2 – rupjš fiksēts krunciņu tīkliņš
Ādas novecošanās pakāpe (ĀNP) Minimālas vecuma pazīmes: 0–2 punkti Mērenas vecuma pazīmes: 2–6 punkti Izteiktas vecuma pazīmes: 6–8 punkti	$\bar{A}NI = \bar{A}S + D + TEA + M$

Pacienta izmeklēšanas un novērošanas karte

1. **Iniciāli (ID):**
2. **Dzimums:**
3. **Vecums:**
4. **Jūsu izglītība:**
 pamatskolas vidusskolas speciālā profesionālā augstākā
5. **Kontakttālrunis:**
6. **Metaboliskais sindroms:** Jā / Nē
 Ja jā, kādi parametri:

International Diabetes Federations	MS kritēriji	Datums	Rezultāti
1. Centrālā tipa aptaukošanās + 2 kritēriji no zemāk minētajiem	Vidukļa apkārtmērs sievietēm: > 88 cm vīriešiem: > 102 cm		
• Kopējais holesterīna līmenis	> 4,8 mmol/l		
• Paaugstināts triglicerīdu līmenis	> 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl)		
• Pazemināts augsta blīvuma lipoproteīdu līmenis (ABL) vai arī dislipidēmijas korekcija anamnēzē	Sievietēm: < 1,29 mmol/l (< 50 mg/dl) Vīriešiem: < 1,03 mmol/l (< 40 mg/dl)		
• Arteriāla hipertensija vai arī arteriālās hipertensijas korekcijas anamnēzē	I pakāpe: 140–160/90–100 mm Hg II pakāpe: 160–180/ 100–110 mm Hg, III pakāpe: 180/110 mm Hg		
• Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā	> 5,6 mmol/l		
# KMI: ja ķermeņa masas indekss pārsniedz 30 kg/m ² , tādā gadījumā nav nepieciešams mērīt vidukļa apkārtmēru	KMI = kg/m ²		

Pacienta anketa

1. **Vai jūs smēķējat?** Jā Nē
2. **Vai jūsu ģimenē kādam ir cukura diabēts?** Jā Nē
3. **Vai jūs lietojat sejas kopšanas līdzekļus?** Jā Nē
Ja jā, tad norādiet, kādus:
 - ādas attīrīšanas līdzekļus un krēmus
 - ādas attīrīšanas līdzekļus, krēmus un skrubjus
 - ādas attīrīšanas līdzekļus, krēmus, skrubjus un maskas
4. **Vai jums ir bijuši smagi saules apdegumi?** (Saules apdegums ar sāpīgiem pūšļiem, izteiktu apsārtumu, kurš ilgst vairāk par 2 dienām)
Nē Jā, 1–2 reizes Jā, 3 un vairāk reizes
5. **Vai jūs apmeklējat solāriju?**
Nē Jā, līdz 20 reizēm gadā
6. **Vai jūs lietojat saules aizsarglīdzekļus?**
Jā Nē
7. **Cik daudz šķidruma dienā jūs izdzerat?**
 - 1–2 litrus
 - Vairāk par 2 litriem
 - Nezinu

Ādas vizuālā diagnostika

1. **Jūsu ādas krāsa un ādas fototips** (jūsu ādas krāsa un kāda ir reakcija uz saules stariem vasaras laikā):
 - I tips (ļoti gaiša āda, vienmēr apdeg, nekad neiedeg)
 - II tips (gaiša āda, vienmēr apdeg, iedeg minimāli vai ar grūtībām)
2. **Kopējais pigmentēto veidojumu skaits uz ādas:**
 < 25 Daudz (25–50) 50–100 > 100
3. **Lentigo tipa pigmentācija:**
 Uz krūtīm Uz pleciem Uz muguras Uz sejas Uz plaukstu dorsālās virsmas
 Jā
 Nē
4. **Seborejas keratožu klātbūtne:**
 Uz krūtīm Uz pleciem Uz muguras Uz sejas Uz plaukstu dorsālās virsmas
 Jā
 Nē
5. **Aktīnisko keratožu klātbūtne:**
 Jā
 Nē
6. **Kāds krunciņu tips prevalē:** Mīmikas Vecuma Gravitācijas
7. **Pacienta vizuālā vecuma atbilstība pases vecumam:** Jā Nē
8. **Teleangiektāzijas uz sejas ādas:** Jā Nē
 Deguna spārni
 Vaigi
 Zods
 Piere
- 8.1. **TEA klīniskās izpausmes:**
 Minimālas
 Skaidri saskatāmas
 Ļoti izteiktas