

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Študijný program: Speciální chemicko-biologické obory
Študijný odbor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Dominika Žigová

Vplyv faktorov vonkajšieho a vnútorného prostredia na senescentné zmeny tváre

Influence of external and internal factors on senescent changes of human face

Bakalárska práca

Školiteľ: doc. RNDr. Jana Velemínská, Ph.D.

Praha 2021

Prehlásenie:

Prehlasujem, že som túto bakalársku prácu vypracovala samostatne, s použitím literatúry, ktorá je uvedená v zozname literatúry.

V Prahe dňa:

Pod'akovanie:

Ďakujem mojej školiteľke doc. RNDr. Jane Velemínskej, Ph.D. za ochotu, cenné a odborné pripomienky a za usmernenie pri písaní bakalárskej práce.

Abstrakt

Starnutím dochádza k charakteristickým zmenám tváre človeka. Cieľom tejto práce je určiť a rozobrať možné faktory, ktoré ovplyvňujú starnutie tváre. Jej starnutím dochádza aj k remodelácii kostí postupnou resorpciou lebečných kostí. Starnutie a aktivita svalov počas života spôsobuje ich postupné zoslabenie a atrofiu, a mení sa ich pripojenie na kosti, kvôli redukcii kostnej hmoty. Pokožka starnutím stráca svoju elasticitu, čím sa vytvárajú vrásky, mení sa jej farba a dochádza k poškodeniu jej prekrvovania.

Medzi vonkajšie faktory s veľkým vplyvom na senescentné zmeny tváre patrí slnečné žiarenie, ktoré ovplyvňuje kožu človeka dennodenne, vysušuje ju, narušuje štruktúry kolagénu, elastínu a ciev. Fajčenie spôsobuje ischémiu a tvorbu vrások. Chronické ochorenia kože sa prejavujú pod vplyvom užívania alkoholu, zvýšeného stresu a zložiek znečisteného vzduchu. Deficit spánku a prostredie s nízkou relatívnou vlhkosťou prispievajú k dehydratácii pokožky a k jej vysušeniu. Správnou životosprávou je možné pokožku chrániť a udržať jej mladistvý vzhľad dlhšie. Okrem vonkajších faktorov sú senescentné zmeny tváre pod vplyvom určitých génov, hormonálnej zmeny a remodelácie kostí.

V dnešnej dobe ľudia starnú pomalšie vďaka pokroku v medicíne, lepšej zdravotnej starostlivosti, novým poznatkom a lepším životným podmienkam. Tým, že sa ľudia dožívajú vyššieho veku, starí ľudia vyzerajú mladšie, než vyzerali ich rovesníci v minulosti.

Kľúčové slová

Starnutie, tvár, vonkajšie faktory, vnútorné faktory, senescencia

Abstract

Aging is responsible for characteristic human facial changes. The purpose of this thesis is to identify and discuss possible factors that affect facial aging, which involves bone remodelling caused by progressive resorption of craniofacial bones. During the life, muscles become weaker as a result of muscle aging and activity, which leads to atrophy. In addition, their attachment to bones changes because of a decline in bone mass. Skin elasticity reduces with age, thus wrinkles are formed, skin colour changes and blood flow is impaired.

Sun exposure is one of the extrinsic factors that have a significant effect on the facial senescent changes as it daily influences human skin by decreasing skin water content and

impairing structures of collagen, elastin, and vessels. Smoking causes ischemia and wrinkles. Chronic skin diseases appear due to alcohol abuse, increased stress and air pollution. Sleep deficiency and low relative humidity environment contribute to skin dehydration and dryness. Skin can be protected and maintained youthful for longer by having a healthy diet. Aside from extrinsic factors, senescent facial changes are also influenced by various genes, a hormonal change, and bone remodelling.

Nowadays, people age more slowly because of medical progress, better health care, new findings, and better living conditions. As people live longer, the elderly now look younger than the people of the same age did in the past.

Keywords

Aging, face, extrinsic factors, intrinsic factors, senescence

Obsah

1. ÚVOD.....	1
2. TEORETICKÁ ČASŤ.....	2
2.1 Starnutie	2
2.2 Starnutie tváre	4
2.3 Faktory	5
2.3.1 Vonkajšie faktory	5
2.3.1.1 Slnéčné žiarenie	6
2.3.1.2 Fajčenie	9
2.3.1.3 Alkohol.....	11
2.3.1.4 Stres a deficit spánku.....	13
2.3.1.5 Znečistenie vzduchu	14
2.3.1.6 Životospráva.....	15
2.3.1.7 Podnebie.....	17
2.3.2 Vnútorne faktory.....	17
2.3.2.1 Genetika	17
2.3.2.2 Hormóny	19
2.3.2.3 Remodelácia kostí	20
3. DISKUSIA A ZÁVER	23
POUŽITÁ LITERATÚRA	25

1. ÚVOD

Starnutie je definované ako postupné zhoršovanie fyziologickej funkcie, vnútorný, s vekom spojený proces straty životaschopnosti a zvýšenia zraniteľnosti (Magalhães, 2013). Starnutie tváre je súčasťou starnutia celého organizmu.

Napriek tomu, že človek v dospelosti nerastie, určité morfológické a fyziologické zmeny pokračujú aj v dospelom veku, či starobe (Hennessy & Moss, 2001). Tieto zmeny môžu byť individuálne, ale ich trajektórie sú si podobné (Albert et al., 2007). Rozdielne premeny tváre v priebehu starnutia sú výsledkom rôznych faktorov, ktoré na organizmus počas života vplývajú. Rozlišujeme vonkajšie a vnútorné faktory, ktoré sú za tieto zmeny zodpovedné (Uitto, 1997).

Miera prejavu tvárových zmien v pokročilom veku sa v rôznych populáciách líši. Okrem spôsobu života je dôležitý aj biologický základ jedinca, ako je pohlavie, rôzne ochorenia alebo aj odlišná miera mimiky (Albert et al., 2007; Sforza et al., 2009).

Dôležitú úlohu pri prejavoch zmien na tvári počas starnutia má prostredie, v ktorom žijeme. Vrásky, či iné premeny tváre môžu byť výsledkom dlhodobého vplyvu slnečného žiarenia, vetra, či vlhkosti (Albert et al., 2007; Kadunce et al., 1991; O'Hare et al., 1999). Niektoré modifikácie, asociované s pokročilým vekom, sú však výsledkom genetickej výbavy, ktorá prejavy zmien zvyrazňuje, príp. zmierňuje (Tschachler, 2015). Faktor spôsobu života ako je fajčenie či užívanie drog predstavuje ďalšie riziko výrazných zmien na tvári, avšak jeho miera vplyvu je diskutabilná (O'Hare et al., 1999; Okada et al., 2013).

Zmeny, ktoré na tvári prebehnú, sa netýkajú iba viditeľných častí a teda pokožky. V dospelosti a neskôr v starobe dochádza k remodelácii kostí, či zmene prekrvenia v oblasti tváre, čo vedie k viditeľným premenám tvárovej časti a prispieva k staršiemu vzhľadu človeka (Gomi & Imamura, 2019). So stúpajúcim vekom dochádza k strate elasticity kože a úbytku objemu podkožného tkaniva, a spolu s efektom gravitácie a resorpcie kosteného podkladu pozorujeme typické známky staroby v tvárovej časti (Gerth, 2015).

Cieľom tejto práce je zamerať sa na vplyv rôznych faktorov, vnútorných aj vonkajších, na senescentné zmeny tvárovej časti, rovnako ako určiť, akým spôsobom sa tvár v starobe mení.

2. TEORETICKÁ ČASŤ

2.1 Starnutie

Starnutie predstavuje dynamický a fyziologický proces, ktorý vedie k znižovaniu funkcie celého organizmu, je to však proces prirodzený a ireverzibilný. Tento dej je často sprevádzaný rôznymi ochoreniami a zdravotnými problémami, ako napríklad rakovina, cukrovka, pohybové problémy či problémy kardiovaskulárne, ktoré znižujú kvalitu života človeka (Dziechciaż & Filip, 2014; Kritsilis et al., 2018).

Obdobie starnutia začína, podľa gerontológov, približne v štyridsiatom roku života človeka a končí smrťou (Dziechciaż & Filip, 2014). Postupne pozorujeme rozličné premeny organizmu, ktoré môžu byť individuálne, avšak podliehajú určitej spoločnej trajektórii (Albert et al., 2007). V rámci tohto procesu dochádza k zmenám vnútorným, tak ako zmenám vonkajším na celom tele a na rôznych úrovniach, na úrovni buniek, tkanív, či orgánov. Najvýraznejšie pozorovateľné sú na tvári, ktorá nám často prezrádza skutočný vek človeka a je ukazovateľom nášho zdravia, či životného štýlu (Daniell, 1971; Geng et al., 2007; Herbert et al., 1973; Kadunce et al., 1991).

Pojmy „senescencia“ a „starnutie“, ktoré sa spájajú s danou témou starnutia, sú stanovené ako obdobné javy, avšak ich používanie sa v publikáciách líši. Väčšinou sa autori líšia v tom, na čo kladú vo svojej práci dôraz (Höhn et al., 2017; Kritsilis et al., 2018; Rodríguez-Rodero et al., 2011). Z toho vyplýva, že definície sa môžu meniť, ale koncept zostáva prevažne rovnaký. Z rôznych vysvetlení starnutia plynie niekoľko poznatkov (Sgarbieri & Pacheco, 2017): (1) nie všetky zmeny, ktoré pozorujeme v priebehu života súvisia priamo s vekom; (2) napriek tomu, že sa zmeny začnú prejavovať v období reprodukčnej zrelosti, ich samotný vznik môže byť už v skoršej etape nášho života; (3) premeny súvisiace s vekom sú škodlivé a smerujú k smrti; (4) starnutie je základný proces väčšiny žijúcich organizmov.

Teórií, ktoré vysvetľujú proces starnutia je viacero. Teória somatickej mutácie hovorí o kapacite opráv ako o kľúčovom faktore v miere starnutia na úrovni buniek. Podľa Promislow (1994), existuje vzťah medzi dĺžkou života a DNA opravou, avšak existujú faktory, ktoré tento vzťah ovplyvňujú, napr. veľkosť tela. Starnutie organizmu je spojené tiež s klesajúcou schopnosťou bunčného delenia, ktorá je spôsobená skracovaním telomer (S. Kim et al., 2002). Akumulácia mutácii mitochondriálnej DNA (mtDNA) s narastajúcim vekom predstavuje ďalšiu teóriu, ktorá súvisí so starnutím organizmu (Wallace, 1999). Všeobecne je prijímaný

fakt, že za starnutie môže hromadenie poškodených buniek v organizme (Kirkwood, 2005; Vijg & Campisi, 2008). Ide o narušenie odpovede DNA na jej poškodenie, ktoré súvisí s výskytom rakoviny, či samotným procesom (predčasného) starnutia (Pan et al., 2016). Na úrovni buniek dochádza k samotnému starnutiu jednotlivých buniek, ako výsledok vplyvu vnútorných aj vonkajších procesov („cellular senescence“) (Kritsilis et al., 2018; Rodríguez-Rodero et al., 2011).

V roku 1961 prišiel L. Hayflick s objavom, ktorý zmenil pohľad na nesmrteľnosť buniek. Svojimi pokusmi objavil, že normálne bunky organizmu nie sú nesmrteľné, na rozdiel od buniek rakovino tvorných, a existuje hraničná hodnota („Hayflick limit“) počtu delení buniek, po ktorých dochádza k zastaveniu bunečného delenia (Hayflick & Moorhead, 1961).

Nedávno boli odprezentované typické znaky, vrátane genómovej nestability, úbytku telomer, epigenetických zmien, bunečného starnutia, mitochondriálnej dysfunkcie, straty proteozomovej homeostázy, neregulované rozpoznanie a odpoveď buniek na živiny, vyčerpania kmeňových buniek a upravenej medzibunečnej komunikácie, ktoré sa podieľajú na starnutí organizmu (López-Otín et al., 2013).

Proces starnutia môže byť úspešný, bežný alebo patologický. Úspešné starnutie je starnutie bez chorôb a faktorov, ktorých vplyvom dochádza k prejavom (predčasného) starnutia. Bežný alebo fyziologický typ predstavuje priebeh s postupným vznikom rozličných chorôb, ktoré vznikajú postupne so stúpajúcim vekom, avšak bez patológie. Starnutie môže byť patologického typu, ktorý prináša rýchle poškodenie organizmu a vedie k predčasnej smrti (Dziechciaż & Filip, 2014).

K zmenám, ktoré sa objavujú s narastajúcim vekom, prispievajú faktory vnútorného aj vonkajšieho prostredia, ktorým sa práca bude venovať neskôr (Chung & Eun, 2007; Hall & Phillips, 2005; Herbert et al., 1973; Okada et al., 2013; Youn et al., 2003).

Starnutie u ľudí sa v priebehu rokov a storočí spomalilo a ľudia sa dožívajú vyššieho veku. V dnešnej dobe sa predpokladaná dĺžka života predlžuje o mesiac každý rok. S tým súvisia aj premeny tela. To znamená, že prejavy starnutia a samotné starnutie prichádza v dnešnej dobe neskôr, než tomu bolo v minulosti (Fried & Rowe, 2020). V 18. storočí sa vo Francúzsku dožilo 65 rokov menej než 20% žien a postupné zvyšovanie počtu storočných ľudí naznačilo vplyv prostredia na starnutie organizmu (Labat-Robert & Robert, 2015). Neskoršie starnutie je výsledkom pokrokov v medicíne, lepšieho životného štýlu a socio-ekonomickej situácie (Fried & Rowe, 2020; Partridge et al., 2018).

2.2 Starnutie tváre

Tvár symbolizuje „zrkadlo“ nášho zdravotného stavu a veku. Je to časť tela, ktorá je zriedkavo zahalená, a preto na ňu počas života vplývajú viaceré vonkajšie faktory, ktoré sú zodpovedné za jej zmeny (Doshi et al., 2007; Leung & Harvey, 2002; Okada et al., 2013).

V minulosti pretrvával názor, že lebka človeka už nerastie. V posledných rokoch bol však tento názor vyvrátený, pretože určité rozmery sa zväčšujú aj v dospelom veku, príp. zmenšujú (Bartlett et al., 1992; Velemínská et al., 2021). Taktiež dochádza k rozličným fyziologickým, či morfológickým zmenám, ktoré môžeme pozorovať práve na tvári (Hennessy & Moss, 2001). Najčastejšie pozorujeme premeny kože, dochádza však aj k zmenám kostí a svalov (Donath et al., 2007; Fitzgerald et al., 2010; Guyuron et al., 2009).

V procese starnutia tváre sa kosti redukujú a niektoré chrupavky degenerujú. Tým dochádza k zmene v pevnom podklade a výsledkom sú napr. posun nosa smerom dolu, zväčšenie uší alebo zúženie pier (Baldasso et al., 2019). Nosná chrupavka v priebehu času podlieha degenerácii a stáva sa menej elasticou a spolu s vplyvom gravitácie a úbytku tukového tkaniva sa nos posúva dolu (Helal et al., 2019). Klesnutie je tiež spôsobené zníženou podporou svalov, ktoré zoslabujú a atrofujú (DelGaudio & Panella, 2016). Gravitácia, pôsobiaca na mäkké tkanivo líc, ovplyvňuje zväčšenie uší, konkrétne ušných lalokov, čím sa uší predlžujú v priebehu starnutia (Baldasso et al., 2019; Fuente-del-Campo & Lesta-Compagnucci, 2020). Resorpcia alveolárnej kosti a zníženie tonusu *musculus orbicularis oris* je vo výsledku viditeľné ako strata hrúbky pier (Baldasso et al., 2019).

Postupujúcim vekom sa mení miesto pripojenia svalov na kosti, kvôli redukcii kostnej hmoty, čím sa mení samotný vzhľad svalov. Redukciou orbity sa posúvajú *musculus rectus medialis bulbi* a *musculus rectus lateralis bulbi* smerom dolu, čím sa mení aj umiestnenie kladiiek a môže spôsobiť *strabismus* (Clark & Demer, 2002). Klesnutím dolného okraju orbity sa posúvajú dolu aj mäkké tkanivá ako sú pokožka, podkožné tkanivo a *musculus orbicularis oculi*. čo má za následok predĺženie dolného viečka (Fezza & Massry, 2015) s narastajúcim vekom človeka.

Neustálou aktivitou svalov počas života dochádza k ich opotrebovaniu a oslabeniu, čím sa vytvárajú vrásky v hornej časti tváre, medzi obočím a na čele (Friedman, 2005). *Sarcopenia*, ako sa nazýva proces straty hmoty a funkcie svalov, spôsobuje na tvári predĺženie svalov so zvýšeným tonusom a kratšou amplitúdou pohybu (Cotofana et al., 2016; Little, 2007). Aktivita mimických svalov je tiež zodpovedná za starší vzhľad tváre. Postupom času sa svojou aktivitou

skracujú a vyrovnávajú, čím vytlačujú tukové vankúšiky bližšie k povrchu kože a až potom nastupuje vplyv gravitácie, ktorá pôsobí na tukové vankúšiky a spôsobuje vrásky na povrchu tváre (Little, 2007).

Zmeny kože a pokožky prebiehajú v rámci starnutia u každého človeka, avšak prostredie ako vonkajší faktor môže mať na ich vznik významný vplyv. Vznik vrások je ovplyvnený vonkajšími faktormi, napr. slnečným žiarením a fajčením, vplyv na kožu majú aj vnútorné faktory ako je bunčná apoptóza a ďalšie geneticky stanovené procesy (Fitzgerald et al., 2010). Stenčovanie pokožky, znižovanie počtu krvných ciev, premenlivosť v tvare a veľkosti epidermálnych buniek sú príkladmi dôsledku vnútorného starnutia. Zhrubnutá pokožka, sploštené dermoepidermálne spoje sú naopak príkladmi zmien pod vplyvom vonkajších faktorov (El-Domyati et al., 2002; Yaar & Gilchrest, 2001).

Na tvári najčastejšie pozorujeme vrásky, rôzne sfarbenia pokožky, či vytvorenie vačkov pod očami (Akiba et al., 1999; Daniell, 1971; Herbert et al., 1973). K ďalším zmenám patrí redukcia kostného tkaniva (Mckenna & Burke, 2010), či strata svalovej hmoty (Zimblet et al., 2001).

V ďalších kapitolách budú podrobnejšie rozobrané faktory, ktoré vplývajú na senescentné zmeny tváre.

2.3 Faktory

Starnutie tváre je dynamický proces, ktorý sa týka mäkkých tkanív aj kostí. Medzi hlavné sily, ktoré sú zodpovedné za starnutie tváre patrí slnečné žiarenie, gravitácia, maturácia mäkkých tkanív, remodelácia kostí a zmeny v oblasti chrupu, čeľustí a okolitých mäkkých tkanív (Zimblet et al., 2001).

Faktory, ktoré majú vplyv na senescentné zmeny tváre môžu byť charakteru vonkajšieho alebo vnútorného prostredia. Zásadne na zmeny vplýva prostredie, v ktorom žijeme (Chung & Eun, 2007; Kadunce et al., 1991), taktiež aj genetické predpoklady, ktoré zmeny zvyrazňujú, príp. zmiernujú (Tschachler, 2015).

2.3.1 Vonkajšie faktory

Medzi vonkajšie faktory zaradujeme v prvom rade slnečné žiarenie, ktorého vplyv je spomedzi rôznych faktorov najväčší (Christensen et al., 2017). Ďalším dôležitým prispievateľom k staršiemu vzhľadu v tvári je fajčenie (Daniell, 1971), avšak názor na mieru

tohto vplyvu je rôzny (O'Hare et al., 1999). Užívanie drog, vrátane alkoholu má vo všeobecnosti negatívny vplyv na zdravie človeka, dôsledky ich nadmerného užívania sa prejavujú aj na tvári (Darvin et al., 2013; Higgins & Du Vivier, 1999). Posledné príčiny, ktorým sa práca bude venovať sú nedostatok spánku, stres (Lee et al., 2020; Sundelin et al., 2013) a znečistenie ovzdušia (McDaniel et al., 2018; Vierkötter et al., 2010).

2.3.1.1 Slnečné žiarenie

Koža človeka je každý deň vystavovaná slnečnému žiareniu, ktorého zložkou je aj UV žiarenie. Existujú 2 typy, ktoré dopadajú na Zem, UV-A a UV-B žiarenie (Technologies, 2013). Oba typy majú pri nadmernej absorpcii kožou negatívny vplyv rôznych druhov. Ľudská koža obsahuje pigment melanín, ktorý ju chráni pred vplyvom slnečných lúčov, avšak táto ochrana je nedostačujúca, hlavne u ľudí so svetlejšou pokožkou, preto pomáhajú opaľovacie krémy (Solano, 2020). Dôsledky vystavenia kože UV žiareniu môžeme rozdeliť do dvoch kategórií, akútne a chronické. Ako akútne rozlišujeme opálenie, tvorbu vitamínu D, či spálenie pokožky. Na rozdiel od dlhodobého trvania chronických dôsledkov, akútne následky majú rýchlejší nástup, ale kratšie trvanie (Diffey, 1991).

Najväčší zdroj starnutia, vplyvom vonkajších faktorov, je považované UV žiarenie (Christensen et al., 2017). Po prirodzenom starnutí je koža človeka jemne zvráskavená a bledá, po vplyve slnečného žiarenia sa však na koži objavujú drsnejšie vrásky, koža stráca celkovú elasticitu a rozoznávame prítomnosť tzv. *telangiectasia*, čo predstavuje abnormálnu dilatáciu ciev, hneď pod povrchom pokožky tváre (Chung & Eun, 2007).

UV-B penetruje plytko do kože človeka, ovplyvňuje hlavne *epidermis*. zatiaľ čo UV-A sa dostáva hlbšie do kože, kde vplýva na bunčné a mimobunčné štruktúry v *dermis*. Oba typy žiarenia sú významnou hrozbou pre starnutie kože, vysušovanie a rôzne ochorenia (Solano, 2020). Koža poškodená ožarovaním počas života manifestuje rôznorodé epidermálne zmeny. Tieto premeny sa týkajú hlavne kolagénu, elastínu, či ciev. Dôsledok vidíme ako zmenu farby pokožky, vrásky, či stratu elasticity (Leyden, 1990).

V rámci procesu starnutia vplyvom slnečného žiarenia dochádza k narušeniu 3 štruktúr: kolagénových vlákien, siete elastických vlákien a glykozaminoglykánov. Všetky 3 štruktúry majú dôležitú funkciu v koži človeka, ktorú narušuje vplyv UV žiarenia. Kolagén je dôležitým faktorom v schopnosti ťahu pokožky, tvorí až 80% jej suchej hmoty (Oxlund & Andreassen, 1980). Elasticitu pokožky zabezpečuje sieť elastických vlákien (Ross & Bornstein, 1971)

a glykozaminoglykány zabezpečujú hydratáciu spolu s biologickou signalizáciou (Ross & Bornstein, 1971).

Slnečné žiarenie spôsobuje v koži hromadenie nadmerného množstva elastínu v *dermis* (Jenkins, 2002; Mora Huertas et al., 2016). Pravdepodobne to súvisí s rozpadom pôvodných elastických vlákien a s poškodenou, nadmernou produkciou nového elastínu a fibrilínu. Dôsledkom slnečného žiarenia dochádza k preniknutiu zápalových neutrofilov, ktoré spôsobujú zvýšenie aktivity elastázy a to vedie k poškodeniu elastických vlákien v pokožke (Labat-Robert et al., 2000; Madan & Nanda, 2018).

V *epidermis* dochádza k zmenám ako je zhrubnutie pokožky, spomalenie aktivity keratinocytov a zmenšenie počtu melanocytov. Avšak, vplyvom dlhodobého vystavenia pokožky slnečnému žiareniu, existujú určité miesta, kde sa nachádza väčšie množstvo melanocytov s vyššou kapacitou pre tvorbu melanínu, ktoré rozpoznáme vďaka hnedastým škvrnám, ktoré sa na daných miestach objavia (Mizutani et al., 2021; Noblesse et al., 2006).

K dôsledkom vystaveniu pokožky UV žiareniu patrí tvorba tzv. slnkom spálených buniek, ktoré predstavujú keratinocyty podliehajúce apoptóze (Baumann, 2007; Y. Wang et al., 2019). Programovaná bunčná smrť slúži ako obranný mechanizmus pred karcinogénnym vplyvom UV-B žiarenia (Van Laethem et al., 2005).

Cievy v pokožke vystavenej slnečnému žiareniu sú poškodené (Kligman, 1979; Mekić et al., 2020), u starších ľudí, vystavených slnečnému žiareniu, dochádza k výraznému zmenšeniu ciev v oblasti tváre, úbytku počtu ciev a k zmenšeniu oblasti pokrytej cievami, v prípade kože chronicky poškodenej UV žiarením. Toto žiarenie spôsobuje degradáciu kolagénových a elastických vlákien, ktoré ďalej nie sú schopné udržiavať normálnu štruktúru ciev, a preto dochádza k strate týchto ciev v pokožke vystavenej slnečnému žiareniu (Chung & Eun, 2007).

Vplyvom akútneho UV ožiarenia dochádza k stimulácii angiogenézy v pokožke, čo znamená, že dochádza k formácii nových krvných ciev (Amano, 2016; Yano et al., 2005). UV žiarenie spôsobí nárast počtu ciev v priemere zo 60 na 100/mm² (Jin et al., 2001).

Vplyv slnečného žiarenia dokumentuje Obr. č. 1 (Guyuron et al., 2009). Výskum bol uskutočnený na tvárach jednovaječných dvojčiek; dvojča B (B) bolo vystavené slnečnému žiareniu o 10 hodín týždenne dlhšie než dvojča A (A). U dvojčat'a B vidíme hyperpigmentáciu na celej tvári, či výraznejší výskyt vrások v oblasti okolo úst a očí.

Vplyv slnečného žiarenia na starnutie tváre je často porovnávaný s vplyvom fajčenia. Názor, že fajčenie je hlavným indikátorom starnutia (Leung & Harvey, 2002) sa strieda s protirečením, že fajčenie je silným prispievateľom k staršiemu vzhľadu, avšak hlavný vplyv patrí UV žiareniu, pochádzajúceho z dlhodobého vystavenia kože slnku (Herbert et al., 1973). Podľa novších štúdií sú vrásky spojené aj s vplyvom slnečného žiarenia, aj fajčenia. Ide o nezávislé rizikové faktory, ktoré majú v kombinácii násobný efekt na tvorbu vrások (Yin et al., 2001). Rovnako majú oba faktory vplyv na tvorbu tzv. pavúčich žíl (*telangiectasiae*), či elastózy (Kennedy et al., 2003). UV žiarenie je pravdepodobne najviac skúmaný faktor, ktorý vplýva na starnutie tváre, preto je pravdepodobne často vnímaný ako hlavný (Krutmann et al., 2017).



Obr. č. 1: Jednovaječné dvojčičky (biologický vek 61) s výrazným rozdielom v expozícii slnkom (prevzaté podľa Farkas et al., 2013).

2.3.1.2 Fajčenie

Jedným z faktorov vplývajúcich na viditeľné zmeny tváre v priebehu starnutia, je fajčenie (Daniell, 1971). Vplyv tohto faktoru bol však diskutabilný, nakoľko v niektorých štúdiách (Herbert et al., 1973) je fajčenie, ako príčina vrások na tvári, vyvrátené. Bolo zistené, že fajčenie nehrá významnú úlohu v tvorbe vrások v oblasti nazývanej „stračie nôžky“, ktorá predstavuje miesto úzkych čiar okolo vonkajších kútikov očí. Ak by bolo fajčenie tak významným faktorom spôsobujúcim vznik vrások na tvári, prečo by sa vrásky objavovali iba v miestach, ktoré boli vystavené slnečnému žiareniu (Herbert et al., 1973)? To však neznamená, že fajčenie nevplyva na iné miesta na tvári a nedochádza tam k rozličným zmenám, vrátane zhoršovania vrások, avšak v inej oblasti tváre (Koh et al., 2002; Okada et al., 2013). Je pravdepodobné, že fajčenie vplyva na tvorbu vrások ako kofaktor napríklad slnečného žiarenia (Doshi et al., 2007).

U fajčiarov dochádza k zmene v periorbitálnej oblasti. U jednovaječných dvojčiek boli zaznamenané horšie výsledky pre vačky v oblasti dolného viečka, či pod očami práve u jedincov, ktorí z dvojčiek (dlhšie) fajčili (Okada et al., 2013). Je možné, že práve fajčenie zhoršuje elastózu na miestach, ktoré sú vystavené slnečnému žiareniu. Zvýšenou elastózou potom môže dochádzať k sivastému zafarbeniu a nápadným vráskam (Boyd et al., 1999).

Nikotín, ktorý sa nachádza v cigaretách zvyšuje hladinu vazopresínu v krvi (Richardson, 1987). Zvýšenie množstva vazopresínu spôsobuje vazokonstrikciu ciev, čím dochádza v danom mieste k ischémii (Reus et al., 1984). Zložky cigaretového dymu vytvárajú reaktívne formy kyslíka (Pryor, 1997), ktoré sú generované aj UV poškodením (Fisher et al., 1997). Preto je možné, že fajčenie, poškodenie slnečným žiarením a samotný čas spolupracujú na zmenách pokožky pomocou reaktívnych foriem kyslíka (Doshi et al., 2007).

Vrásky, ktoré sa tvoria pod vplyvom fajčenia tabakových cigariet, vznikajú v oblasti úst, očí a hornej pery, sú užšie a hlbšie než vrásky u nefajčiarov (Daniell, 1971; Doshi et al., 2007; Koh et al., 2002). Špúlenie pier a žmúrenie očí (ako odpoveď na podráždenie dymom) prispieva k tvorbe vrások v týchto miestach (Langton et al., 2020). Vplyvom tabaku dochádza k tvorbe tzv. fajčiarskej melanóze, čo predstavuje pigmentáciu v sliznici úst fajčiara. Tabak stimuluje melanocyty, ktoré produkujú melanín vo väčšom množstve (Hedin et al., 1993).

U fajčiarov (na koži chránenej pred slnečným žiarením) došlo k remodelácii stavby elastických vlákien a nárastu usadzovania elastínu a mikrofibril bohatých na fibrilín (Langton et al., 2020). Molekulárna podstata starnutia tváre nie je jasná, je však známa prítomnosť

mRNA pre matrix metalloproteinázu 1 (MMP-1), ktorá je zodpovedná za degradáciu kolagénu v koži (Lahmann et al., 2001).

Už v roku 1971 bolo opísané určité prepojenie medzi pravidelným fajčením a vznikom vrások na tvári (Daniell, 1971). V tomto prípade však iné faktory, ako je napríklad vystavenie tváre vetru a slnečnému žiareniu, neboli skúmané. V ďalších rokoch bola snaha zistiť, či je fajčenie pôvodcom zmien na tvári aj v prípade, že vezmeme do úvahy iné vonkajšie vplyvy (napr. slnečné žiarenie). Po odsledovaní iných faktorov bolo fajčenie považované za významného prispievateľa pri tvorbe vrások, nie však za najvýznamnejší faktor, ako sa predtým predpokladalo (O'Hare et al., 1999).

Dlhodobé fajčenie je však stále považované za nezávislý faktor životného štýlu, ktorý súvisí so starnutím tváre. Pri porovnávaní jednovaječných dvojčiek, kde jedno dvojča bolo fajčiarom a druhé nie alebo bolo dlhším fajčiarom než druhé dvojča, bol v ich tvárach viditeľný rozdiel. Išlo o rôzne druhy zmien (v periorbitálnej oblasti, oblasti medzi nosom a hornou perou, či v oblasti pier), napr. výraznejšie a hlbšie vrásky, zvýšená pigmentácia pokožky pod spodným viečkom (Boyd et al., 1999), ktoré u dvojčat'a, ktoré (dlhšie) fajčí, evokovalo starší vzhľad až v 57%, resp. 63,7% prípadov (Okada et al., 2013). So zvyšujúcim počtom cigariet za rok sa zhoršuje aj samotná tvorba vrások. Fajčiari s 0-0,9 balíčkom cigariet každý deň počas celého roka mali 2,8-krát menšiu pravdepodobnosť tvorby vrások ako fajčiari s 30 balíčkami. Až 5,5-krát väčšia pravdepodobnosť tvorby vrások vplyvom tabaku bola preukázaná u fajčiarov s 50 a viac balíčkami cigariet (Doshi et al., 2007).

Vplyv fajčenia tabakových cigariet dokazuje Obr. č. 2 výraznými zmenami u jednovaječných dvojčiek, z ktorých žena vľavo nikdy nefajčila, zatiaľ čo žena vpravo fajčila 29 rokov. Viditeľné sú zmeny v oblasti očí, zväčšené vačky spodného viečka, vačky pod očami, vrásky v oblasti medzi nosom a ústami a výraznejšie vrásky nad hornou a pod spodnou perou.

Fajčenie, ako súčasť životného štýlu, je teda stále považované za významný faktor, prispievajúci k staršiemu vzhľadu tváre, jeho vplyv je však často spojený s vplyvom slnečného žiarenia. Tieto dva faktory predstavujú násobný risk pre tvorbu predčasných vrások (Boyd et al., 1999; Kadunce et al., 1991).



Obr. č. 2: Dvojča na ľavej strane nikdy nefajčilo a dvojča na pravej strane fajčilo 29 rokov (prevzaté podľa Okada et al., 2013).

2.3.1.3 Alkohol

Viacere štúdie potvrdzujú vzťah medzi alkoholom a vznikom vrások, či všeobecne predčasným starnutím (Goodman et al., 2019; Sveikata et al., 2011). Nadmerná konzumácia alkoholu narušuje obranný systém pokožky (antioxidanty) znížením koncentrácie karotenoidov v pokožke. Antioxidanty, napr. karotenoidy, rôzne vitamíny (A, C, D a E) alebo enzýmy, chránia pokožku pred vplyvom reaktívnych foriem kyslíka a radikálmi, ktoré neutralizujú. Pokožka je po požití alkoholu náchylnejšia k spáleniu a vzniku deformácií spôsobených slnkom, môže dôjsť k prepuknutiu rakoviny kože a vzniku vrások. Škodlivému oxidačnému procesu môže byť čiastočne zabránené, ak je konzumácia alkoholu vyvážená konzumáciou jedál alebo nápojov bohatých na antioxidanty (Darvin et al., 2013) Kožné patológie, ktoré vznikajú pri alkoholizme môžu byť spôsobené priamym toxickým vplyvom alkoholu, ale môže ísť o výsledok iných faktorov, ktoré spolu s alkoholizmom pôsobia na kožu negatívne. Podľa Sanchez (1999) neexistuje poškodenie kože, ktoré je špecifické pre alkoholizmus.

Vplyvom jednorazového požitia väčšieho množstva alkoholu najčastejšie vzniká začervenanie tváre ako následok vazodilatácie (Wolf et al., 1999). Ďalším príznakom alkoholizmu na koži je *nevus araneus*, je to miesto dilatácie povrchových kožných arteriol. Z daného miesta sa rozvetvujú menšie žilky, ktoré sú viditeľné na pokožke. Spôsobuje to tlak na hlavnú arteriolu (Wolf et al., 1999).

Jedným z dôsledkov užívania alkoholu na pokožku je vznik ružovky (*rosacea*) (Higgins & Du Vivier, 1999), ktorá je viditeľná ako difúzne začervenanie v oblasti brady, nosa, líc a čela, môžu sa vyskytnúť zápalové vriedky, či pupienky (Rebora, 1987). Tento stav môže byť dočasný

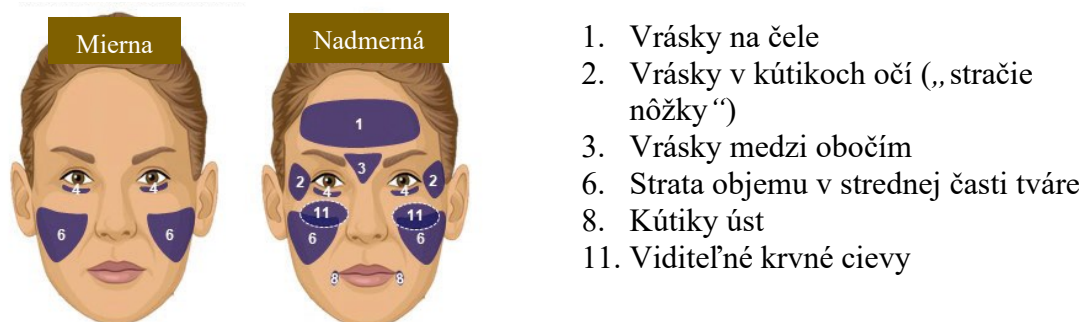
alebo môže pretrvávajúť s pokračujúcim užívaním alkoholu. Alkohol predstavuje určitý spúšťač prejavu daného ochorenia. U alkoholikov bolo preukázané menšie množstvo bunecnej imunity, čo prispieva k vývoju ružovky (Higgins & Du Vivier, 1999).

Vznik akné môže okrem iného súvisieť s požívaním väčšieho množstva alkoholu (Kostović & Lipozenčić, 2004). Alkohol prejav akné vyvoláva alebo zhoršuje tým, že baktérie a kvasnice produkujú v prítomnosti vysokého obsahu alkoholu toxický acetaldehyd, ktorý predstavuje infekčný prvok (Höök-Nikanne et al., 1995).

Konzumácia alkoholu s mierou (0-1 alkoholický nápoj za deň podľa U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture, 2015) je spojená hlavne so stratou objemu v strednej časti tváre, kvôli zmenšeniu tukovej hmoty (Addolorato et al., 2000), so zvýšeným opuchom pod očami, pravdepodobne spôsobeným odhalením suborbitálneho tukového vankúšika po zredukování objemu v strednej časti tváre a u alkoholikov (viac ako 1 alkoholický nápoj za deň) sú výrazné cievy v oblasti líc (Goodman et al., 2019). Obr. č. 3 prezentuje oblasti, v ktorých dochádza k modifikáciám spojených s užívaním alkoholu.

Nadmerné užívanie alkoholu ovplyvňuje telo viacerými spôsobmi. Zapríčiňuje nedostatok vitamínu, narušenie zápalovej odpovede, poškodenie tkaniva, či znižuje schopnosť fibroblastov v pokožke produkovať kolagén typu I (Darvin et al., 2013; Hoyumpa, 1986).

Množstvo konzumácie alkoholu



Obr. č. 3: Oblasti tváre, pre ktoré je závažnosť starnutia spojená s konzumáciou alkoholu. Vľavo – mierna konzumácia (0-7 alkoholických nápojov za týždeň), vpravo – nadmerná konzumácia (8 a viac alkoholických nápojov za týždeň) (prevzaté podľa Goodman et al., 2019).

2.3.1.4 Stres a deficit spánku

V dnešnej dobe sa stáva stres a nedostatok spánku problémom, ktorý je spojený s výskytom zdravotných problémov, znížením produktivity a kvality života (OyetaKin-White et al., 2015). Ľudí však začal znepokojovať dôsledok nedostatku spánku na vzhľad tváre, ktorú každý vidí (Sundelin et al., 2013).

Nedostatok spánku zapríčiňuje väčšiu stratu vody cez pokožku, čo považujeme za zníženie funkcie pokožky ako bariéry (OyetaKin-White et al., 2015), poškodenie integrity pokožkovej bariéry je výsledkom zvýšenej produkcie glukokortikoidov (M. A. Kim et al., 2017). Ľudia s nedostatkom spánku vyzerajú unavene, pozorujeme začervenanie očí a majú ovisnutejšie očné viečka (Sundelin et al., 2013). Tmavé kruhy pod očami vznikajú znížením prietoku krvi, ktorý je výsledkom stagnácie krvného toku (Masuda et al., 2004). Podľa OyetaKin-White et al. (2015) však nebol preukázaný výrazný rozdiel vo výskyte tmavých kruhov pod očami medzi ľuďmi s dobrým spánkom a ľuďmi s nedostačujúcim spánkom.

Vrásky okolo očí alebo medzi obočím boli pozorovateľné už po 1 dni s nízkym počtom hodín spánku. Samotná elasticita pokožky bola poškodená nedostatkom spánku, vytvorili sa „stračie nôžky“ (vrásky v oblasti očí) a vrásky medzi obočím ako výsledok zníženej hydratácie pokožky a oslabenia jej obrannej funkcie (Jang et al., 2020). V rozličných experimentoch je nedostatok spánku spájaný tiež s ochoreniami kože, môže zhoršovať napr. prejavy ružovky (*rosacea*) (Z. Wang et al., 2020).

Vznik ružovky je podmienený zápalom, aktivované sú bunky imunitného systému a zápalové faktory (Steinhoff et al., 2011). V priebehu vzniku ružovky sa zvyšuje odpoveď MMP-9, markeru aktivácie mastocytov a mastocyty sa aktivujú (Gerber et al., 2011; Lam-Franco et al., 2018). Nedostatok spánku napomáha k zvýšeniu prejavu MMP-9 a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na imunitnej odpovedi, čo znamená, že ovplyvňuje funkciu imunitného systému pôsobením na imunitné bunky a faktory (De Lorenzo et al., 2015; Z. Wang et al., 2020). Nedostatočný spánok môže zhoršiť toto autoimunitné ochorenie podporovaním zápalu pokožky.

Nevyspatí ľudia majú podľa pozorovateľov vyblednutejšiu tvár (Sundelin et al., 2013), pretože s nedostatkom spánku je spojené nedostatočné prúdenie krvi. Spánok stimuluje prúd krvi do pokožky, čím zabezpečuje jednoduchšie dopravenie obranných látok do miesta určenia (Amano, 2016). Aj bežná únava po celom dni v práci môže negatívne vplyvať na našu tvár, sú zvýraznené napr. vrásky na čele a v okolí nosa (Flament et al., 2017). Spánok je dôležitý pre

obnovu a rast buniek, preto jeho nedostatok vedie k nefunkčnosti buniek, nakoľko došlo k narušeniu bežného cirkadiálneho rytmu človeka (Passeron et al., 2020).

Nedostatok spánku môže prispievať k premenám tváre, ktoré s vyšším vekom prispievajú k staršiemu a nezdravému vzhľadu (Sundelin et al., 2013), avšak tieto zmeny nemusia byť trvalé, pretože počas spánku dochádza k obnove ochranej funkcie pokožky a k jej hydratácii.

Podobným negatívnym faktorom je psychologický stres, ktorý je spôsobený mentálnym, fyzickým alebo emočným tlakom na človeka. Nepriaznivé dôsledky stresu sú badateľné na celom tele, vrátane tváre. Psoriáza, akné, či atopický ekzém môžu vzniknúť alebo sa zhoršiť pod vplyvom psychologického stresu (Hunter et al., 2013; Levin et al., 2013). Mastocyty, ktoré sa nachádzajú v hornej časti *dermis* majú pleiotropické funkcie vo vzniku psoriázového plaku. Vplyvom stresu dochádza k narušeniu homeostázy (Hara et al., 2011), ktorú sa telo snaží udržať aktiváciou autonómneho nervového systému uvoľňovaním katecholamínov, čo vedie k uvoľneniu glukokortikoidov (Arck et al., 2006). Glukokortikoidy zabezpečujú ochranu proti zápalu vyvolaním apoptózy buniek imunitného systému (Russell & Lightman, 2019). Nadmerné množstvo glukokortikoidov má negatívny vplyv na telo človeka, vrátane osteoporózy alebo zvýšeného tlaku, spôsobuje atrofiu *epidermis* a *dermis*, čím sa pokožka stáva priepustnejšou a má tendenciu strácať viac vody (Ingawale & Mandlik, 2020).

Náhly stres je prispievateľom k prejavom astmy, ekzému alebo žihľavky ako odpoveď na sekréciu hormónu uvoľňujúceho kortikotropin (CRH) (Nicolaidis et al., 2014; Theoharides et al., 1998). Zápal spôsobený stresom tiež mení syntézu a odbúravanie kolagénových vlákien (Kahan et al., 2009), čím sa poruší integrita pokožky.

2.3.1.5 Znečistenie vzduchu

Ďalším z problémov dnešnej doby je znečistenie našej planéty rôzneho druhu. Okrem iného, ovplyvňuje naše zdravie, prispieva k vyššiemu riziku vzniku rakoviny, pľúcnych a kardiovaskulárnych ochorení (Beelen et al., 2008). Spomedzi viacerých typov, znečistenie, ktoré nás bude zaujímať, je znečistenie vzduchu. Pravidelné vystavenie časticiam znečistenia vo vzduchu bolo preukázané ako prispievateľ k vonkajšiemu starnutiu pokožky (Vierkötter et al., 2010).

V posledných výskumoch sa spája vonkajšie starnutie pokožky s časticami súvisiacimi s dopravou, vytváraním malých pigmentových škvŕn, ktoré vzniknú nahromadením melanínu

v danom mieste (Hüls et al., 2016). Princíp, ktorým častice znečisteného vzduchu ovplyvňujú vzhľad pokožky, je pravdepodobne spojený so zápalom a oxidatívnym stresom (McDaniel et al., 2018). Častice sú pohltené priamo pokožkou a dostávajú sa do podkožného tkaniva, vyvolávajú zmeny v normálnej funkcii lipidov, deoxyribonukleovej kyseliny a/alebo proteínov, prostredníctvom oxidatívneho poškodenia, ktoré vedie k starnutiu pokožky, zápalu, či alergickým prejavom (Halliwell & Cross, 1994; Kampa & Castanas, 2008).

Zložky znečistenia (pevné častice, NO₂, SO₂, ozón) v ovzduší majú súvis so zhoršením už existujúcich kožných ochorení, napr. ekzému (Krämer et al., 2009) alebo žihľavky (Xu et al., 2011). Tieto častice sa jednoduchšie dostávajú cez už porušenú pokožku a spôsobujú zápalovú reakciu alebo ju predlžujú poškodením keratinocytov, ktoré predstavujú ochrannú bariéru (Krämer et al., 2009). Znečistenie ovzdušia je aj príčinou vzniku hlbokých vrások. Tieto vrásky sú výsledkom nefungujúcich fibroblastov, ktoré za normálnych okolností udržujú homeostázu pokožky (rovnováha medzi syntézou a degradáciou extracelulárnej matrix) (Park et al., 2018).

Starnutie pokožky spôsobené časticami znečistenia sa prejavuje ako pigmentové škvrny na tvári (Obr. č. 4) a záhybmi medzi nosom a perami, menej často ako hrubé vrásky, spôsobené vysušením pokožky (Vierkötter et al., 2010).



Obr. č. 4: Vonkajšie starnutie pokožky. Pigmentové škvrny u 55 ročnej ženy (prevzaté podľa Puri et al., 2017).

2.3.1.6 Živospráva

Výživa a celkovo životospráva hrá dôležitú úlohu v udržiavaní zdravého života. Nedostatok rôznych výživových prvkov vyvoláva vznik syndrémov, napr. skorbut (nedostatok vitamínu C), či kwashiorkor (nedostatok bielkovín), ktorých prejavy zahŕňajú aj poškodenie pokožky, najčastejšie hyperpigmentáciu, drsnosť pokožky, ekzém, výskyt modrín ale aj stratu pigmentácie (Lipner, 2018; Palm et al., 2016; Passeron et al., 2020).

Zloženie stravy má rôzne dôsledky na biochemické procesy. Procesy, ako napríklad zápal a oxidácia vyvrcholia vo funkčných a štrukturálnych zmenách v pokožke (Katta & Kramer, 2018). Určité potraviny sú schopné prerušiť zápalovú cestu a zjemňujú dopad zápalu, medzi ne patrí napr. zázvor, cesnak alebo kurkuma (Yadav et al., 2011). Pozitívny vplyv na pokožku majú rôzne potraviny pôsobiace ako antioxidanty (paradajky, zelený čaj a ďalšie), ktoré znižujú oxidáciu a potláčajú reaktívne formy kyslíka (Parrado et al., 2018).

Esenciálnymi pre správne fungovanie ľudského tela sú vitamíny. Vitamín A (mliečne produkty, mäso, vaječné žĺtok a iné) hrá dôležitú úlohu v tvorbe proteínov a celkovom metabolizme buniek (Sorg et al., 2005). Ovplyvňuje tiež hrúbku a farbu pokožky, keď pomáha v rozvádzaní melanínu (Khalil et al., 2017) a chráni pokožku pred poškodením vplyvom UV žiarenia (Ou-Yang et al., 2004). Vitamín C (citrusové ovocie, brokolica, špenát a ďalšie) napomáha hydratácii pokožky a rovnako chráni pokožku pred UV žiarením (Ou-Yang et al., 2004; Pullar et al., 2017). Vitamín E (slnečnicový olej, orechy, produkty z obilnín a iné) zabezpečuje tvorbu kolagénu a elastínu, čím spevňuje pokožku a zabezpečuje jej pružnosť (Keen & Hassan, 2016).

Voda je dôležitý prvok v udržiavaní zdravej pokožky, preto *stratum corneum* pôsobí ako bariéra pre udržiavanie vody v pokožke. Vplyvom vonkajších faktorov však dochádza k narušeniu tejto bariéry, enzýmy prestávajú normálne fungovať a korneocyty sa hromadia na povrchu pokožky. Pokožka sa stáva vysušenou a poškodenou (Watkinson et al., 2001). Voda v tele človeka zabezpečuje transport látok, reguláciu telesnej teploty a zároveň predstavuje dôležitú živinu (Popkin et al., 2010). Nedostatok vody vyústi v dehydratáciu, čím sa pokožka javí suchá a stará (Palma et al., 2015). Krátkodobé vystavenie pokožky vode (potápanie, kúpanie) môže zmeniť jej určité mechanické vlastnosti, pokožka zvyšuje svoju elasticitu a zmäkčuje, čím je náchylnejšia na priepustnosť škodlivých látok (Schmidt et al., 2018).

Na starnutie pokožky môžu negatívne vplyvať rôzne druhy diét, ktoré ľudia praktizujú. Ľudia, ktorých jedálniček je zložený z jedál s veľkým obsahom tuku sú často postihnutí ochoreniami ako je obezita alebo tiež samotné starnutie pokožky (Meksiarun et al., 2015). Príjem veľkého obsahu tukov spôsobí oxidatívny stres a spustí zápalové reakcie, čím sa môže spomaliť hojenie a regenerácia tkanív kože (Rosa et al., 2017). Dôležitým prvkom, ktorý je potrebné do tela prijímať sú bielkoviny, ktoré sú zodpovedné za obnovu tkanív v tele človeka. Ich nízky alebo naopak vysoký príjem je však spojený s narušením zdravia človeka (Pasini et al., 2018).

2.3.1.7 Podnebie

Striedanie ročných období, extrémne teploty, či rôzny stupeň vlhkosti má určitý vplyv na zmeny pokožky. Pokožka vystavená nízkej relatívnej vlhkosti prostredia (<10%, 6h) vykazuje známky vysušenia, nie je dostatočne hydratovaná, vzniká zápalová reakcia a nedochádza k správne odlupovaniu odumretých buniek (Egawa et al., 2002). V prípade vysokej vlhkosti sa pokožka pomalšie regeneruje a je znížený efekt prirodzeného zvlhčovania (Schmidt et al., 2018).

Negatívny vplyv pre pokožku predstavuje aj nízka teplota, ktorá v kombinácii so studeným vetrom znižuje hydratáciu pokožky. So zvyšujúcou sa teplotou (a vlhkosťou) prostredia sa zvyšuje aj teplota pokožky a zrýchľuje sa tok krvi (Petrofsky et al., 2012), dochádza k poškodeniu pokožkovej bariéry. Ľudia žijúci vo vyšších nadmorských výškach sú vystavení väčšiemu vplyvu UV žiarenia, ktoré má negatívne dôsledky na ich telo (spomínané vyššie) (Mazzarello et al., 2001).

2.3.2 Vnútorne faktory

Vnútorne faktory vplyvajúce na zmeny tváre počas starnutia sú tzv. „prirodzené“ faktory, ktoré sú súčasťou nášho tela (Gunn et al., 2009; Tschachler, 2015). Starnutie a zmeny s ním súvisiace sú ovplyvnené genetickou výbavou jedinca, jej dedičnosťou (Gunn et al., 2009). So stúpajúcim vekom dochádza k poklesu produkcii pohlavných hormónov, súvislosť medzi hormonálnymi zmenami a starnutím žien a mužov je dobre preskúmaná už dlhší čas (Kao et al., 2001; Labrie et al., 1997). K staršie pôsobiacej tvári prispieva aj resorpcia kostného tkaniva, ktoré vedie plynutím času k osteoporóze (Kahn & Shaw, 2008; Mendelson & Wong, 2012)

2.3.2.1 Genetika

Kritickým faktorom v procese starnutia je oxidatívne poškodenie DNA ako výsledok oxidatívneho stresu, ktoré vedie tiež k vzniku rozličných ochorení a rakovine (Ames, 1989). Oxidatívny stres predstavuje nerovnováhu v tvorbe reaktívnych foriem kyslíka a obranných mechanizmov pomocou antioxidantov (Cabello-Verrugio et al., 2017). Vplyvom reaktívnych foriem kyslíka dochádza k rozličným poškodeniam DNA, môžu to byť dvoj- alebo jednovláknové zlomy, modifikácie v DNA báze alebo deoxyribóze, ktoré zapríčinia DNA mutácie a nestabilitu v genóme (ak nedôjde k oprave) (Dehennaut et al., 2013).

Veľké množstvo reaktívnych foriem kyslíka vzniká počas bežného oxidatívneho dýchania (Turrens, 2003), metabolických procesov alebo vplyvom žiarenia (de Jager et al.,

2017). Vo fyziologicky prijateľnom množstve napomáhajú v udržiavaní homeostázy, avšak v prípade patologických hodnôt môže dôjsť k stimulácii zápalu, aktivujú sa bunky imunitného systému, ktoré generujú veľké množstvo reaktívnych foriem kyslíka na obranu. (Turrens, 2003).

Oxidatívny stres môže byť príčinou vzniku vrások, dochádza k oslabeniu pokožkovej bariéry. Najviac s vekom súvisiacich zmien v intenzite oxidatívneho stresu sa deje v oblasti očí, pravdepodobne kvôli tomu, že je tam tenšia pokožka než na iných častiach tváre (Tsuchida & Kobayashi, 2020).

Znaky v mäkkom tkanive tváre sú dedičné, štúdie prebehli na dvojčikách v rôznych krajinách (Jelenkovic et al., 2010; H.-J. Kim et al., 2013; Lahoti et al., 2013). Výrazná genetická dedičnosť bola preukázaná pre strednú oblasť tváre, hlavne šírka ľavého oka, šírka nosa a výška nosa (Cabello-Verrugio et al., 2017).

V populácii existujú rôzne gény, ktoré sa spájajú so znakmi starnutia. Medzi ne patrí napr. gén pre pigmentáciu SLC45A2 u ázijskej populácie (Vierkötter et al., 2012) alebo MC1R u európskej populácie (Bastiaens et al., 2001). Tieto gény sa spájajú s výskytom pigmentových škvŕn a pieh. Jednonukleotidové polymorfizmy (SNPs) v géne MC1R súviseli so staršie pôsobiacou tvárou v štúdiu u starých ľudí z Holandska (Bastiaens et al., 2001). Štúdia na ázijskej populácii (Chanovia) (Gao et al., 2017) preukázala určitú genetickú predispozíciu k znakom staroby. AHR gén je podľa spomínanej štúdie prepojený s tvorbou vrások („stračie nôžky“) v okolí očí. Ďalším génom, ktorý hrá úlohu v závažnosti prejavu starnutia pokožky vplyvom slnečného žiarenia je STXBP5L (Le Clerc et al., 2013). SNP v danom géne súvisel s tvorbou vrások a ovissnutej pokožky. Štúdia prebehla na ženách pochádzajúcich z Francúzska. Rozdiely v miere prejavu znakov starnutia na tvári je možné vidieť u ľudí rôznych etnických príslušností. Ľudia farebnej pleti sú menej náchylní na poškodenie pokožky vplyvom slnečného žiarenia, práve vďaka väčšiemu množstvu melanínu v *epidermis*, ktorý pokožku chráni (Alexis & Obioha, 2017; Solano, 2020).

Genetické faktory určujú pozíciu a tvar vrások, ich prejav je však podmienený vonkajšími vplyvmi (Sharquie et al., 2015; Zimpler et al., 2001).

2.3.2.2 Hormóny

V priebehu života dochádza k rozličným hormonálnym zmenám u človeka, či v období puberty (Swerdloff & Odell, 1975) alebo vo vyššom veku. U žien hovoríme o menopauze (Nelson, 2008), kedy dochádza k výraznému poklesu sekrécie ovariálnych hormónov. Prudké zníženie koncentrácie hormónov spôsobuje pokles v hmote kostí (Albright et al., 1941), úbytok kolagénu v pokožke (Brincat et al., 1985), rozličné fyziologické (napr. narušenie vazomotoriky, vaginálna suchosť, inkontinencia) či psychologické zmeny (zmeny nálady) u žien (Nelson, 2008). U mužov uvažujeme o andropauze, s vekom spojený pokles v sére testosterónu (Vance, 2003).

Menopauza u žien predstavuje jedno z rizík vzniku vrások na tvári, kvôli nedostatku kolagénu spôsobeného poklesom estrogénu (Brincat et al., 1985, 1987). K takémuto narušeniu metabolizmu kolagénu (pokles kolagénu) v derme dochádza tiež počas menarché, tehotenstva, či laktácie (Youn et al., 2003). Zmeny v kolagéne v pokožke vedú k zníženiu elasticity a sily pokožky, po menopauze sa v pokožke nachádza menej receptorov pre estrogén a ďalšie pohlavné hormóny (Bologna et al., 1989).

Vplyvy estrogénu na pokožku boli skúmané na ženách, ktoré sú v štádiu po menopauze. Je to obdobie života ženy, kedy je estrogénu nedostatok. Pravdepodobné dôsledky tohto poklesu hormónu na kožu sú napríklad suchosť, atrofia, znížená schopnosť hojenia a vyššie spomínané vrásky (Hall & Phillips, 2005). Bologna et al. (1989) tvrdili, že existuje vzťah medzi nedostatkom estrogénu a degeneratívnymi zmenami elastických vlákien. Ďalšie výskumy potvrdili pozitívny efekt liečby dodatočným prísunom estrogénu na elastické vlákna (Punnonen et al., 1987; Varila et al., 1995). Taktiež lokálne použitie gélu (ráno a večer) s obsahom estradiolu viedlo k zvýšeniu koncentrácie kolagénu v danom mieste poškodenia (Silva et al., 2017). Pozitívny vplyv na elasticitu pokožky po menopauze mal aj arganový olej (konzumácia aj lokálna aplikácia na miesto poškodenia), hlavne vďaka vitamínu E, ktorý nahrádza funkciu estrogénu a zabraňuje starnutiu pokožky (Boucetta et al., 2015).

Podobný efekt zníženia hladiny pohlavných hormónov, v tomto prípade androgénov, zažívajú aj muži. Rozdiel je v tom, že u mužov nedochádza k náhlemu poklesu, ide o postupný pokles hladiny testosterónu, a teda aj postupným premenám tela (Tenover, 1997). Androgény pôsobia na rast vlasov, ale aj na udržiavanie epidermálnej homeostázy. Pokles koncentrácie hormónov u mužov spôsobí nadmernú pigmentáciu pokožky a jej stenčenie, a narušenie jej

homeostázy (Zouboulis & Makrantonaki, 2006). Liečenie, ktorým sa znovu zvyšovala hladina testosterónu v tele muža prinieslo ako výsledok pokles vo výskyte vrások a vyhladenie pokožky (Bernard et al., 2012).

2.3.2.3 Remodelácia kostí

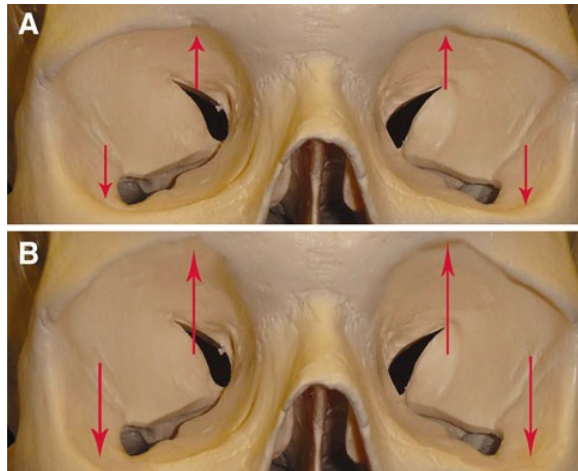
V dospelosti a v priebehu starnutia dochádza k resorpcii kosteného podkladu a remodelácii kostí, ktoré sú podkladom pre mäkké tkanivo. Zmeny v tejto konštrukcii kostí sú nasledované zmenami mäkkého tkaniva, ktoré kopíruje morfológiu kostí (Shaw et al., 2012). Úbytok kostnej hmoty v určitých miestach skeletu tváre prispieva k starnutiu tváre (Mendelson & Wong, 2012).

S vyšším vekom pokračujú modifikácie v tvare lebky, kde medzi výrazné patrí zväčšenie laterálnych častí lebečnej klenby (najmä v dolnej parietálnej a temporálnej oblasti) a zmenšenie v predných a zadných oblastiach pri frontálnej a zadnej parietálnej oblasti (Urban et al., 2016). Taktiež dochádza k zmenšeniu objemu lebečnej klenby (Caspí et al., 2020). V strednej časti tvárovej kostry dochádza k tzv. rotácii v smere hodinových ručičiek vzhľadom k spodine lebečnej (Pessa, 2000).

Diploe (hubovitá špongiózna kosť) sa starnutím stáva pórovitejšou a menej homogénnou, celkovo sa znižuje minerálna hustota kosti (Skrzat et al., 2004). Výskumy ohľadom jej hrúbky v priebehu starnutia sú však protichodné. U starších ľudí sa hrúbka *diploe* podľa Skrzat et al. (2004) a Sabancıođulları et al. (2012) zvyšuje, čo je však v rozpore s prácou (Sullivan & Smith, 1989) prevedenou skôr, kde sa korelácia medzi hrúbkou *diploe* a vekom nepotvrdila.

Resorpciou kostí orbity dochádza k jej zväčšeniu do priestoru, čo sa prejaví segmentáciou tukového tkaniva pod okom (Obr. 5) (Kahn & Shaw, 2008) alebo ovisnutím dolného viečka (Richard et al., 2009).

Vyšší vek sa spája s redukciou kostnej hmoty, ktorá končí osteoporózou a dochádza k zmene tvaru kostí. Pod dolným okrajom orbity resorpcia jarmovej kosti spôsobí dojem, že je prepadnutá (Mendelson & Wong, 2012). Rozličné patológie zubov (infekcie, zubné kazy a iné) v starobe vyvrcholia resorpciou alveolárnych výbežkov a nakoniec strata zubov vedie k posunu dolnej čeľuste hore a dopredu (Obr. 6) (Mckenna & Burke, 2010).



Obr. č. 5: Starnutie orbity. A: Tvar orbity v mladosti. B: Tvar orbity v starobe, zväčšenie výšky mediálneho horného a laterálneho dolného orbitálneho okraju (prevzaté podľa Sharabi et al., 2010).



Obr. č. 6: Muž s posunom dolnej čeľuste, spôsobeným stratou zubov (prevzaté podľa Mckenna & Burke, 2010).

S vyšším vekom sa u žien aj mužov zmenšil čeľustný uhol resorpciou *maxilly*, čím sa horná čeľusť posunula posterioorne (Shaw & Kahn, 2007). Resorpcia hornej čeľuste pravdepodobne prispieva k zostupu tukových vankúšikov („malar fat pads“) a tiež prispieva k výraznému vzhľadu výbežku lícnej kosti (Karunanayake et al., 2017). Počas prirodzeného starnutia sa zväčšujú uši, nakoľko chrupavka, z ktorej je zložené vonkajšie ucho, naďalej rastie (Ito et al., 2001). Taktiež dochádza k predlžovaniu ušných lalokov oslabením ťahovej sily spojivového tkaniva a vplyvom gravitácie, čo býva často dôvodom pre chirurgický zákrok (Azaria et al., 2003; Tatar & Sezgin, 2019). S postupujúcim vekom sa mení *apertura piriformis*,

zväčšuje sa resorpciou kosti (Richard et al., 2009; Shaw & Kahn, 2007), čím sa mení celkový vzhľad nosa a zmešuje sa uhol medzi *os nasale* a dolnou laterálnou *apertura piriformis* (Pessa, 2000; Shaw & Kahn, 2007). Úbytok kostenej hmoty prispieva tiež k vzniku záhybov medzi nosom a hornou perou, čo bolo predtým pripisované strate elasticity pokožky (Mendelson & Wong, 2012).

3. DISKUSIA A ZÁVER

Hlavným cieľom tejto práce bolo zhrnúť hlavné faktory, ktoré vplyvajú na senescentné zmeny tváre a pozrieť sa na to, čo môže byť príčinou rozličného vzhľadu u ľudí rovnakého kalendárneho veku. V prvej časti som sa venovala vonkajším faktorom, ktoré ovplyvňujú vznik vrások, zmenu pigmentácie, poškodenie pokožkovej bariéry, či podporujú vznik a prejavy autoimunitných ochorení.

Dôležitú úlohu pri prejavoch zmien na tvári má slnečné žiarenie, ktoré obsahuje UV žiarenie. Dôsledkom absorpcie UV žiarenia do pokožky dochádza k poškodeniu kolagénu, elastínu, či ciev, a preto ho považujeme za najvýraznejší faktor pri tvorbe vrások na tvári a vzniku pigmentových škvŕn. Poškodzuje celkovú elasticitu pokožky a jej prekrvenie. Nezávislým vonkajším faktorom, ktorý prispieva k premenám tváre patrí fajčenie. Fajčenie tabakových cigariet zhoršuje vplyv slnečného žiarenia a je príčinou pigmentácie v sliznici úst. Obranný systém pokožky môže byť narušený alkoholom, ale aj znečistením ovzdušia. Alkohol je častým spúšťačom dermálnych ochorení (ružovka, akné) tvorbou toxického acetaldehydu. Tieto ochorenia sa môžu zhoršiť aj psychologickým stresom a znečisteným ovzduším. Pre pokožku je dôležitá hydratácia, ktorú narušuje nedostatok spánku alebo vonkajšia teplota spolu s vetrom. Rôzne prejavy starnúcej pokožky môžu byť zjemnené alebo eliminované správnym stravovaním a starostlivosťou o pokožku.

Prostredie nie je však jediné, ktoré ovplyvňuje vzhľad tváre v dospelosti a starobe. Pigmentácia a vrásky majú určitú genetickú predispozíciu u ľudí s výskytom polymorfizmov daných génov. Preto je možné, že aj napriek skvelej starostlivosti o pokožku a vyhýbaniu sa negatívnym faktorom, môžu členovia jednej rodiny pôsobiť staršie v rovnakom veku ako ľudia z inej rodiny. Genetické pozadie určuje miesto a tvar vrások, ich prejav je však často podmienený až vplyvom vonkajšieho faktoru. So zvyšujúcim sa vekom dochádza k hormonálnym zmenám, medzi ktorými sú najvýznamnejšie menopauza u žien a andropauza u mužov. Pokles pohlavných hormónov má okrem iného negatívny vplyv na elasticitu a silu pokožky, preto sa hlavne ženy často rozhodnú pre liečbu dodatočným prísunom estrogénu. K tvarovým zmenám tváre dochádza resorpciou kosteného podkladu, kedy sa aj v dospelosti a starobe určité rozmery lebky zväčšujú resp. zmenšujú.

Znalosť vonkajších vplyvov a ich dôsledkov na naše telo je dôležitá pre minimalizovanie stretu s nimi. Ochranou pred slnečným žiarením sa znižuje až eliminuje

pravdepodobnosť vzniku rakoviny kože, jej vysušovaniu a vzniku vrások. Konzumáciou potravín bohatých na esenciálne vitamíny sa pokožka regeneruje a chráni pred vplyvom vonkajších nástrah. Niektorým vonkajším vplyvom je ťažšie sa vyhnúť, preto je vhodné pokožku adekvátne chrániť, príp. liečiť (pleťové krémy, opaľovacie krémy, oblečenie, suplementárna liečba). V prípade vonkajších faktorov máme veľkú šancu ich vplyv minimalizovať alebo sa ich vplyvu priamo vyhnúť. Poznatky o vplyve vonkajších a vnútorných faktorov na zmeny tváre môžu byť užitočné aj v oblasti kriminalistiky, napr. pri hľadaní osôb, ktoré sú nezvestné niekoľko rokov alebo v plastickej chirurgii, pre správny výber typu zákroku.

V dnešnej dobe vyzerajú starí ľudia mladšie, než vyzerali ich rovesníci v minulosti a zvyšuje sa vek dožívania. Je to spôsobené vývojom medicíny a lepším pochopením príčin starnutia. Taktiež sa zlepšujú životné podmienky ľudí a na základe poznatkov o vplyve faktorov na starnutie sa ľudia vedľa lepšie chrániť, a žiť dlhší a zdravší život.

POUŽITÁ LITERATÚRA

- Addolorato, G., Capristo, E., Marini, M., Santini, P., Scognamiglio, U., Attilia, M. L., Messineo, D., Sasso, G. F., Gasbarrini, G., & Ceccanti, M. (2000). Body composition changes induced by chronic ethanol abuse: evaluation by dual energy X-ray absorptiometry. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(9), 2323–2327.
- Akiba, S., Shinkura, R. I., Miyamoto, K., Hillebrand, G., Yamaguchi, N., & Ichihashi, M. (1999). Influence of chronic UV exposure and lifestyle on facial skin photo-aging. *Journal of Epidemiology*, 9(6), 136–142.
- Albert, A. M., Ricanek, K., & Patterson, E. (2007). A review of the literature on the aging adult skull and face: implications for forensic science research and applications. *Forensic Science International*, 172(1), 1–9.
- Albright, F., Smith, P. H., & Richardson, A. M. (1941). Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *Journal of the American Medical Association*, 116(22), 2465–2474.
- Alexis, A. F., & Obioha, J. O. (2017). Ethnicity and aging skin. *Journal of Drugs in Dermatology*, 16(6), 77–80.
- Amano, S. (2016). Characterization and mechanisms of photoageing-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures. *Experimental Dermatology*, 25(3), 14–19.
- Ames, B. N. (1989). Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radical Research*, 7(3–6), 121–128.
- Arck, P. C., Slominski, A., Theoharides, T. C., Peters, E. M. J., & Paus, R. (2006). Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(8), 1697–1704.
- Azaria, R., Adler, N., Silfen, R., Regev, D., & Hauben, D. J. (2003). Morphometry of the adult human earlobe: a study of 547 subjects and clinical application. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 111(7), 2398–2402.
- Baldasso, R. P., Damascena, N. P., Deitos, A. R., Machado, C. E. P., Franco, A., & de Oliveira, R. N. (2019). Morphologic alterations ear, nose and lip detected with aging through facial photoanthropometric analysis. *Journal of Forensic Odonto-Stomatology*, 37(2), 25–34.
- Bartlett, S. P., Grossman, R., & Whitaker, L. A. (1992). Age-related changes of the craniofacial skeleton: an anthropometric and histologic analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 90(4), 592–600.
- Bastiaens, M., ter Huurne, J., Gruis, N., Bergman, W., Westendorp, R., Vermeer, B.-J., & Bavinck, J.-N. B. (2001). The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Human Molecular Genetics*, 10(16), 1701–1708.
- Baumann, L. (2007). Skin ageing and its treatment. *The Journal of Pathology*, 211(2), 241–251.
- Beelen, R., Hoek, G., van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A., Fischer, P., Schouten, L. J., Armstrong, B., & Brunekreef, B. (2008). Long-term exposure to traffic-related air

- pollution and lung cancer risk. *Epidemiology*, 19(5), 702–710.
- Bernard, P., Scior, T., & Do, Q. T. (2012). Modulating testosterone pathway: a new strategy to tackle male skin aging? *Clinical Interventions in Aging*, 7, 351–361.
- Bologna, J. L., Braverman, I. M., Rousseau, M. E., & Sarrel, P. M. (1989). Skin changes in menopause. *Maturitas*, 11(4), 295–304.
- Boucetta, K. Q., Charrouf, Z., Aguenou, H., Derouiche, A., & Bensouda, Y. (2015). The effect of dietary and/or cosmetic argan oil on postmenopausal skin elasticity. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 339–349.
- Boyd, A. S., Stasko, T., King, L. E., Cameron, G. S., Pearse, A. D., & Gaskell, S. A. (1999). Cigarette smoking-associated elastotic changes in the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(1), 23–26.
- Brincat, M., Kabalan, S., Studd, J. W., Moniz, C. F., de Trafford, J., & Montgomery, J. (1987). A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstetrics and Gynecology*, 70(6), 840–845.
- Brincat, M., Moniz, C. J., Studd, J. W. W., Darby, A., Magos, A., Emburey, G., & Versi, E. (1985). Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 92(3), 256–259.
- Cabello-Verrugio, C., Simon, F., Trollet, C., & Santibañez, J. F. (2017). Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies 2016. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Caspi, Y., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van de Nieuwenhuijzen, M. E., Cahn, W., Kahn, R. S., Niessen, W. J., van der Lugt, A., & Pol, H. H. (2020). Changes in the intracranial volume from early adulthood to the sixth decade of life: a longitudinal study. *NeuroImage*, 220.
- Christensen, L., Suggs, A., & Baron, E. (2017). Ultraviolet photobiology in dermatology. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 996, 89–104.
- Chung, J. H., & Eun, H. C. (2007). Angiogenesis in skin aging and photoaging. *Journal of Dermatology*, 34(9), 593–600.
- Clark, R. A., & Demer, J. L. (2002). Effect of aging on human rectus extraocular muscle paths demonstrated by magnetic resonance imaging. *American Journal of Ophthalmology*, 134(6), 872–878.
- Cotofana, S., Fratila, A. A. M., Schenck, T. L., Redka-Swoboda, W., Zilinsky, I., & Pavicic, T. (2016). The anatomy of the aging face: a review. *Facial Plastic Surgery*, 32(3), 253–260.
- Daniell, H. W. (1971). Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "Crow's feet." *Annals of Internal Medicine*, 75(6), 873–880.
- Darvin, M. E., Sterry, W., Lademann, J., & Patzelt, A. (2013). Alcohol consumption decreases the protection efficiency of the antioxidant network and increases the risk of sunburn in human skin. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26(1), 45–51.
- de Jager, T. L., Cockrell, A. E., & Du Plessis, S. S. (2017). Advances in experimental medicine

- and biology. In *Ultraviolet light induced generation of reactive oxygen species* (pp. 15–23). Springer International Publishing.
- De Lorenzo, B. H. P., de Oliveira Marchioro, L., Greco, C. R., & Suchecki, D. (2015). Sleep-deprivation reduces NK cell number and function mediated by β -adrenergic signalling. *Psychoneuroendocrinology*, *57*, 134–143.
- Dehennaut, V., Loison, I., Dubuissez, M., Nassour, J., Abbadie, C., & Leprince, D. (2013). DNA double-strand breaks lead to activation of hypermethylated in cancer 1 (HIC1) by SUMOylation to regulate DNA repair. *The Journal of Biological Chemistry*, *288*(15), 10254–10264.
- DelGaudio, J. M., & Panella, N. J. (2016). Presbynasalis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *6*(10), 1083–1087.
- Diffey, B. L. (1991). Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. *Physics in Medicine and Biology*, *36*(3), 299–328.
- Donath, A. S., Glasgold, R. A., & Glasgold, M. J. (2007). Volume loss versus gravity: new concepts in facial aging. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, *15*(4), 238–243.
- Doshi, D. N., Hanneman, K. K., & Cooper, K. D. (2007). Smoking and skin aging in identical twins. *Archives of Dermatology*, *143*(12), 1543–1546.
- Dziechciaż, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *21*(4), 835–838.
- Egawa, M., Oguri, M., Kuwahara, T., & Takahashi, M. (2002). Effect of exposure of human skin to a dry environment. *Skin Research and Technology*, *8*(4), 212–218.
- El-Domyati, M., Attia, S., Saleh, F., Brown, D., Birk, D. E., Gasparro, F., Ahmad, H., & Uitto, J. (2002). Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Experimental Dermatology*, *11*(5), 398–405.
- Farkas, J. P., Pessa, J. E., Hubbard, B., & Rohrich, R. J. (2013). The science and theory behind facial aging. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, *1*(1), e8–e15.
- Fezza, J. P., & Massry, G. (2015). Lower eyelid length. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *136*(2), 152e-159e.
- Fisher, G. J., Wang, Z., Datta, S. C., Varani, J., Kang, S., & Voorhees, J. J. (1997). Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *The New England Journal of Medicine*, *337*(20), 1419–1428.
- Fitzgerald, R., Graivier, M. H., Kane, M., Lorenc, Z. P., Vleggaar, D., Werschler, W. P., & Kenkel, J. M. (2010). Update on facial aging. *Aesthetic Surgery Journal*, *30*(1), 11S-24S.
- Flament, F., Pierre, J., Delhommeau, K., & Adam, A. S. (2017). How a working day-induced-tiredness may alter some facial signs in differently-aged Caucasian women. *International Journal of Cosmetic Science*, *39*(5), 467–475.

- Fried, L. P., & Rowe, J. W. (2020). Health in aging - past, present, and future. *The New England Journal of Medicine*, 384(14), 1293–1296.
- Friedman, O. (2005). Changes associated with the aging face. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 13(3), 371–380.
- Fuente-del-Campo, A., & Lesta-Compagnucci, L. (2020). Restoration of the age elongated auricular lobe. *Aesthetic Surgery Journal*, 40(8), 819–826.
- Gao, W., Tan, J., Hüls, A., Ding, A., Liu, Y., Matsui, M. S., Vierkötter, A., Krutmann, J., Schikowski, T., Jin, L., & Wang, S. (2017). Genetic variants associated with skin aging in the Chinese Han population. *Journal of Dermatological Science*, 86(1), 21–29.
- Geng, X., Zhou, Z.-H., & Smith-Miles, K. (2007). Automatic age estimation based on facial aging patterns. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 29(12), 2234–2240.
- Gerber, P. A., Buhren, B. A., Steinhoff, M., & Homey, B. (2011). Rosacea: the cytokine and chemokine network. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 15(1), 40–47.
- Gerth, D. J. (2015). Structural and volumetric changes in the aging face. *Facial Plastic Surgery*, 31(1), 3–9.
- Gomi, T., & Imamura, T. (2019). Age related changes in the vasculature of the dermis of the upper lip vermilion. *Aging*, 11(11), 3551–3560.
- Goodman, G. D., Kaufman, J., Day, D., Weiss, R., Kawata, A. K., Garcia, J. K., Santangelo, S., & Gallagher, C. J. (2019). Impact of smoking and alcohol use on facial aging in women: results of a large multinational, multiracial, crosssectional survey. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 12(8), 28–39.
- Gunn, D. A., Rexbye, H., Griffiths, C. E. M., Murray, P. G., Fereday, A., Catt, S. D., Tomlin, C. C., Strongitharm, B. H., Perrett, D. I., Catt, M., Mayes, A. E., Messenger, A. G., Green, M. R., van der Ouderaa, F., Vaupel, J. W., & Christensen, K. (2009). Why some women look young for their age. *PLoS One*, 4(12), e8021.
- Guyuron, B., Rowe, D. J., Weinfeld, A. B., Eshraghi, Y., Fathi, A., & Iamphongsai, S. (2009). Factors contributing to the facial aging of identical twins. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 123(4), 1321–1331.
- Hall, G., & Phillips, T. J. (2005). Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(4), 555–568.
- Halliwell, B., & Cross, C. E. (1994). Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environmental Health Perspectives*, 102(10), 5–12.
- Hara, M. R., Kovacs, J. J., Whalen, E. J., Rajagopal, S., Strachan, R. T., Grant, W., Towers, A. J., Williams, B., Lam, C. M., Xiao, K., Shenoy, S. K., Gregory, S. G., Ahn, S., Duckett, D. R., & Lefkowitz, R. J. (2011). A stress response pathway regulates DNA damage through β 2-adrenoreceptors and β -arrestin-1. *Nature*, 477(7364), 349–353.
- Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains.

- Experimental Cell Research*, 25, 585–621.
- Hedin, C. A., Pindborg, J. J., & Axéll, T. (1993). Disappearance of smoker's melanosis after reducing smoking. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 22(5), 228–230.
- Helal, H. A., Ghanem, M. A. M., Al-Badawy, A. M., Abdel Haleem, M. M., & Mousa, M. H. (2019). Histological and anthropometric changes in the aging nose. *Aesthetic Surgery Journal*, 39(9), 943–952.
- Hennessy, R. J., & Moss, J. P. (2001). Facial growth: separating shape from size. *European Journal of Orthodontics*, 23(3), 275–285.
- Herbert, A. B., Johnson, B. L., & Diamond, S. M. (1973). Smoker's wrinkles? *JAMA*, 225(9), 1067–1069.
- Higgins, E., & Du Vivier, A. (1999). Alcohol intake and other skin disorders. *Clinics in Dermatology*, 17(4), 437–441.
- Höhn, A., Weber, D., Jung, T., Ott, C., Hugo, M., Kochlik, B., Kehm, R., König, J., Grune, T., & Castro, J. P. (2017). Happily (n)ever after: aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biology*, 11, 482–501.
- Höök-Nikanne, J., Kariniemi, A. L., Renkonen, O. V., Mustakallio, K., & Salaspuro, M. (1995). Could bacterial acetaldehyde production explain the deleterious effect of alcohol on skin diseases? *Acta Dermato-Venereologica*, 75(4), 330.
- Hoyumpa, A. M. (1986). Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 10(6), 573–581.
- Hüls, A., Vierkötter, A., Gao, W., Krämer, U., Yang, Y., Ding, A., Stolz, S., Matsui, M., Kan, H., Wang, S., Jin, L., Krutmann, J., & Schikowski, T. (2016). Traffic-related air pollution contributes to development of facial lentigines: further epidemiological evidence from Caucasians and Asians. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(5), 1053–1056.
- Hunter, H. J. A., Griffiths, C. E. M., & Kleyn, C. E. (2013). Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? *British Journal of Dermatology*, 169(5), 965–974.
- Ingawale, D. K., & Mandlik, S. K. (2020). New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 42(2), 59–73.
- Ito, I., Imada, M., Ikeda, M., Sueno, K., Arikuni, T., & Kida, A. (2001). A morphological study of age changes in adult human auricular cartilage with special emphasis on elastic fibers. *The Laryngoscope*, 111(5), 881–886.
- Jang, S. I., Lee, M., Han, J., Kim, J., Kim, A. R., An, J. S., Park, J. O., Kim, B. J., & Kim, E. (2020). A study of skin characteristics with long-term sleep restriction in Korean women in their 40s. *Skin Research and Technology*, 26(2), 193–199.
- Jelenkovic, A., Poveda, A., Susanne, C., & Rebato, E. (2010). Common genetic and environmental factors among craniofacial traits in Belgian nuclear families: comparing skeletal and soft-tissue related phenotypes. *Homo*, 61(3), 191–203.
- Jenkins, G. (2002). Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(7), 801–810.

- Jin, H. C., Jin, Y. S., Hai, R. C., Mi, K. L., Choon, S. Y., Rhie, G., Kwang, H. C., Kyu, H. K., Kyung, C. P., & Hee, C. E. (2001). Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, *117*(5), 1218–1224.
- Kadunce, D. P., Burr, R., Gress, R., Kanner, R., Lyon, J. L., & Zone, J. J. (1991). Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Annals of Internal Medicine*, *114*(10), 840–844.
- Kahan, V., Andersen, M. L., Tomimori, J., & Tufik, S. (2009). Stress, immunity and skin collagen integrity: evidence from animal models and clinical conditions. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*(8), 1089–1095.
- Kahn, D. M., & Shaw, R. B. (2008). Aging of the bony orbit: a three-dimensional computed tomographic study. *Aesthetic Surgery Journal*, *28*(3), 258–264.
- Kampa, M., & Castanas, E. (2008). Human health effects of air pollution. *Environmental Pollution*, *151*(2), 362–367.
- Kao, J. S., Garg, A., Mao-Qiang, M., Crumrine, D., Ghadially, R., Feingold, K. R., & Elias, P. M. (2001). Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology*, *116*(3), 443–451.
- Karunanayake, M., To, F., Efanov, J. I., & Doumit, G. (2017). Analysis of craniofacial remodeling in the aging midface using reconstructed three-dimensional models in paired individuals. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *140*(3), 448e–454e.
- Katta, R., & Kramer, M. J. (2018). Skin and diet: an update on the role of dietary change as a treatment strategy for skin disease. *Skin Therapy Letter*, *23*(1), 1–5.
- Keen, M. A., & Hassan, I. (2016). Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, *7*(4), 311–315.
- Kennedy, C., Bastiaens, M. T., Bajdik, C. D., Willemze, R., Westendorp, R. G. J., & Bouwes Bavinck, J. N. (2003). Effect of smoking and sun on the aging skin. *Journal of Investigative Dermatology*, *120*(4), 548–554.
- Khalil, S., Bardawil, T., Stephan, C., Darwiche, N., Abbas, O., Kibbi, A. G., Nemer, G., & Kurban, M. (2017). Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *Journal of Dermatological Treatment*, *28*(8), 684–696.
- Kim, H.-J., Im, S.-W., Jargal, G., Lee, S., Yi, J.-H., Park, J.-Y., Sung, J., Cho, S.-I., Kim, J.-Y., Kim, J.-I., & Seo, J.-S. (2013). Heritabilities of facial measurements and their latent factors in Korean families. *Genomics & Informatics*, *11*(2), 83–92.
- Kim, M. A., Kim, E. J., Kang, B. Y., & Lee, H. K. (2017). The effects of sleep deprivation on the biophysical properties of facial skin. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, *7*(1), 34–47.
- Kim, S., Kaminker, P., & Campisi, J. (2002). Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene*, *21*(4), 503–511.
- Kirkwood, T. B. L. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell*, *120*(4), 437–447.

- Kligman, A. M. (1979). Perspectives and problems in cutaneous gerontology. *Journal of Investigative Dermatology*, 73(1), 39–46.
- Koh, J. S., Kang, H., Choi, S. W., & Kim, H. O. (2002). Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. *International Journal of Dermatology*, 41(1), 21–27.
- Kostović, K., & Lipozenčić, J. (2004). Skin diseases in alcoholics. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 12(3), 181–190.
- Krämer, U., Sugiri, D., Ranft, U., Krutmann, J., von Berg, A., Berdel, D., Behrendt, H., Kuhlbusch, T., Hochadel, M., Wichmann, H. E., & Heinrich, J. (2009). Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *Journal of Dermatological Science*, 56(2), 99–105.
- Kritsilis, M., Rizou, S. V., Koutsoudaki, P. N., Evangelou, K., Gorgoulis, V. G., & Papadopoulos, D. (2018). Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 2937.
- Krutmann, J., Bouloc, A., Sore, G., Bernard, B. A., & Passeron, T. (2017). The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*, 85(3), 152–161.
- Labat-Robert, J., Fourtanier, A., Boyer-Lafargue, B., & Robert, L. (2000). Age dependent increase of elastase type protease activity in mouse skin effect of UV-irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 57(2–3), 113–118.
- Labat-Robert, J., & Robert, L. (2015). Longevity and aging. Mechanisms and perspectives. *Pathologie Biologie*, 63(6), 272–276.
- Labrie, F., Bélanger, A., Cusan, L., Gomez, J.-L., & Bernard, C. (1997). Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(8), 2396–2402.
- Lahmann, C., Bergemann, J., Harrison, G., & Young, A. R. (2001). Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *The Lancet*, 357, 935–936.
- Lahoti, S. K., Karia, A. M., & Lahoti, K. B. (2013). Heritability of facial characteristics between parents and offsprings: a photographic study. *Journal of Indian Orthodontic Society*, 47(4), 419–425.
- Lam-Franco, L., Perfecto-Avalos, Y., Patiño-Ramírez, B. E., & Rodríguez García, A. (2018). IL-1 α and MMP-9 tear levels of patients with active ocular rosacea before and after treatment with systemic azithromycin or doxycycline. *Ophthalmic Research*, 60(2), 109–114.
- Langton, A. K., Tsourelis-Nikita, E., Merrick, H., Zhao, X., Antoniou, C., Stratigos, A., Akhtar, R., Derby, B., Sherratt, M. J., Watson, R. E. B., & Griffiths, C. E. M. (2020). The systemic influence of chronic smoking on skin structure and mechanical function. *Journal of Pathology*, 251(4), 420–428.
- Le Clerc, S., Taing, L., Ezzedine, K., Latreille, J., Delaneau, O., Labib, T., Coulonges, C., Bernard, A., Melak, S., Carpentier, W., Malvy, D., Jdid, R., Galan, P., Hercberg, S., Morizot, F., Guinot, C., Tschachler, E., & Zagury, J. F. (2013). A genome-wide association

- study in caucasian women points out a putative role of the STXBP5L gene in facial photoaging. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(4), 929–935.
- Lee, C. M., Watson, R. E. B., & Kleyn, C. E. (2020). The impact of perceived stress on skin ageing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(1), 54–58.
- Leung, W. C., & Harvey, I. (2002). Is skin ageing in the elderly caused by sun exposure or smoking? *British Journal of Dermatology*, 147(6), 1187–1191.
- Levin, J., Friedlander, S. F., & Del Rosso, J. Q. (2013). Atopic dermatitis and the stratum corneum part 2: other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 6(11), 49–54.
- Leyden, J. J. (1990). Clinical features of ageing skin. *British Journal of Dermatology*, 122(35), 1–3.
- Lipner, S. (2018). A classic case of scurvy. *The Lancet*, 392(10145), 431.
- Little, J. W. (2007). Structural aging: the facial recurve concept. *Aesthetic Plastic Surgery*, 31(6), 754–756.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.
- Madan, K., & Nanda, S. (2018). In-vitro evaluation of antioxidant, anti-elastase, anti-collagenase, anti-hyaluronidase activities of safranal and determination of its sun protection factor in skin photoaging. *Bioorganic Chemistry*, 77, 159–167.
- Masuda, Y., Takahashi, M., Satou, A., Yanai, M., Yamashita, T., Iikura, T., Ochiai, N., Ogawa, K., & Sayama, K. (2004). Dermatological study on dark eye circles and their treatment with newly developed cosmetics. *International Journal of Cosmetic Science*, 26, 315–315.
- Mazzarello, V., Cametti, M., Leone, G., Iacovelli, P., Ena, P., & Leigheb, G. (2001). Analysis of the microtopography of the skin by silicone replicas after repeated exposure to actinic radiation at high altitudes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 15(3), 224–228.
- McDaniel, D., Farris, P., & Valacchi, G. (2018). Atmospheric skin aging-contributors and inhibitors. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17(2), 124–137.
- Mckenna, G., & Burke, F. M. (2010). Age-related oral changes. *Dental Update*, 37(8), 519–523.
- Mekić, S., Hamer, M. A., Wigmann, C., Gunn, D. A., Kayser, M., Jacobs, L. C., Schikowski, T., Nijsten, T., & Pardo, L. M. (2020). Epidemiology and determinants of facial telangiectasia: a cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(4), 821–826.
- Meksiarun, P., Maeda, Y., Hiroi, T., Andriana, B. B., & Sato, H. (2015). Analysis of the effects of dietary fat on body and skin lipids of hamsters by Raman spectroscopy. *Analyst*, 140(12), 4238–4244.
- Mendelson, B., & Wong, C.-H. (2012). Changes in the facial skeleton with aging: implications

- and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesthetic Plastic Surgery*, 36(4), 753–760.
- Mizutani, Y., Yamashita, M., Hashimoto, R., Atsugi, T., Ryu, A., Hayashi, A., Rikimaru-Nishi, Y., & Ohta, K. (2021). Three-dimensional structure analysis of melanocytes and keratinocytes in senile lentigo. *Microscopy (Oxford)*, 70(2), 224–231.
- Mora Huertas, A. C., Schmelzer, C. E. H., Hoehenwarter, W., Heyroth, F., & Heinz, A. (2016). Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. *Biochimie*, 128–129, 163–173.
- Nelson, H. D. (2008). Menopause. *Lancet*, 371(9614), 760–770.
- Nicolaides, N. C., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, G. P., & Charmandari, E. (2014). Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22(1–2), 6–19.
- Noblesse, E., Nizard, C., Cario-André, M., Lepreux, S., Pain, C., Schnebert, S., Taïeb, A., & Kurfurst, R. (2006). Skin ultrastructure in senile lentigo. *Skin Pharmacology and Physiology*, 19(2), 95–100.
- O'Hare, P. M., Fleischer, A. B., D'Agostino, R. B., Feldman, S. R., Hinds, M. A., Rasette, S. A., McMichael, A. J., & Williford, P. M. (1999). Tobacco smoking contributes little to facial wrinkling. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 12(2), 133–139.
- Okada, H. C., Alleyne, B., Varghai, K., Kinder, K., & Guyuron, B. (2013). Facial changes caused by smoking: a comparison between smoking and nonsmoking identical twins. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 132(5), 1085–1092.
- Ou-Yang, H., Stamatas, G., Saliou, C., & Kollias, N. (2004). A chemiluminescence study of UVA-induced oxidative stress in human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 122(4), 1020–1029.
- Oxlund, H., & Andreassen, T. T. (1980). The roles of hyaluronic acid, collagen and elastin in the mechanical properties of connective tissues. *Journal of Anatomy*, 131(4), 611–620.
- Oyetaquin-White, P., Suggs, A., Koo, B., Matsui, M. S., Yarosh, D., Cooper, K. D., & Baron, E. D. (2015). Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clinical and Experimental Dermatology*, 40(1), 17–22.
- Palm, C. V. B., Frølich, J. S., Snogdal, L. S., & Støving, R. K. (2016). Kwashiorkor: an unexpected complication to anorexia nervosa. *BMJ Case Reports*.
- Palma, L., Marques, L. T., Bujan, J., & Rodrigues, L. M. (2015). Dietary water affects human skin hydration and biomechanics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 413–421.
- Pan, M. R., Li, K., Lin, S.-Y., & Hung, W.-C. (2016). Connecting the dots: from DNA damage and repair to aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5), 685.
- Park, S. Y., Byun, E. J., Lee, J. D., Kim, S., & Kim, H. S. (2018). Air pollution, autophagy, and skin aging: impact of particulate matter (PM10) on human dermal fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2727.

- Parrado, C., Philips, N., Gilaberte, Y., Juarranz, A., & González, S. (2018). Oral photoprotection: effective agents and potential candidates. *Frontiers in Medicine*, 5, 188.
- Partridge, L., Deelen, J., & Slagboom, P. E. (2018). Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*, 561(7721), 45–56.
- Pasini, E., Corsetti, G., Aquilani, R., Romano, C., Picca, A., Calvani, R., & Dioguardi, F. S. (2018). Protein-amino acid metabolism disarrangements: the hidden enemy of chronic age-related conditions. *Nutrients*, 10(4), 391.
- Passeron, T., Krutmann, J., Andersen, M. L., Katta, R., & Zouboulis, C. C. (2020). Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(4), 4–25.
- Pessa, J. E. (2000). An algorithm of facial aging: verification of Lambros's theory by three-dimensional stereolithography, with reference to the pathogenesis of midfacial aging, scleral show, and the lateral suborbital trough deformity. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 106(2), 479–488.
- Petrofsky, J. S., Berk, L., Alshammari, F., Lee, H., Hamdan, A., Yim, J. E., Kodawala, Y., Patel, D., Nevgi, B., Shetye, G., Moniz, H., Chen, W. T., Alshaharani, M., Pathak, K., Neupane, S., Somanaboina, K., Shenoy, S., Cho, S., Dave, B., ... Al-Nakhli, H. (2012). The interrelationship between air temperature and humidity as applied locally to the skin: The resultant response on skin temperature and blood flow with age differences. *Medical Science Monitor*, 18(4), CR201–CR208.
- Popkin, B. M., D'Anci, K. E., & Rosenberg, I. H. (2010). Water, hydration, and health. *Nutrition Reviews*, 68(8), 439–458.
- Promislow, D. E. L. (1994). DNA repair and the evolution of longevity: a critical analysis. In *Journal of Theoretical Biology* (Vol. 170, Issue 3, pp. 291–300).
- Pryor, W. A. (1997). Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity. *Environmental Health Perspectives*, 105(4), 875–882.
- Pullar, J. M., Carr, A. C., & Vissers, M. C. M. (2017). The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*, 9(8), 866.
- Punnonen, R., Vaajalahti, P., & Teisala, K. (1987). Local oestriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae. Supplementum*, 202, 39–41.
- Puri, P., Nandar, S. K., Kathuria, S., & Ramesh, V. (2017). Effects of air pollution on the skin: a review. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 83(4), 415–423.
- Rebora, A. (1987). Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology*, 88(3), 56s-60s.
- Reus, W. F., Robson, M. C., Zachary, L., & Heggors, J. P. (1984). Acute effects of tobacco smoking on blood flow in the cutaneous micro-circulation. *British Journal of Plastic Surgery*, 37(2), 213–215.
- Richard, M. J., Morris, C., Deen, B. F., Gray, L., & Woodward, J. A. (2009). Analysis of the anatomic changes of the aging facial skeleton using computer-assisted tomography. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 25(5), 382–386.

- Richardson, D. (1987). Effects of tobacco smoke inhalation on capillary blood flow in human skin. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 42(1), 19–25.
- Rodríguez-Rodero, S., Fernández-Morera, J. L., Menéndez-Torre, E., Calvanese, V., Fernández, A. F., & Fraga, M. F. (2011). Aging genetics and aging. *Aging and Disease*, 2(3), 186–195.
- Rosa, D. F., Sarandy, M. M., Novaes, R. D., Da Matta, S. L. P., & Gonçalves, R. V. (2017). Effect of a high-fat diet and alcohol on cutaneous repair: a systematic review of murine experimental models. *PLoS One*, 12(5), e0176240.
- Ross, R., & Bornstein, P. (1971). Elastic fibers in the body. *Scientific American*, 224(6), 44–52.
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(9), 525–534.
- Sabancıoğulları, V., Koşar, M. İ., Salk, İ., Erdil, F. H., Oztoprak, İ., & Cimen, M. (2012). Diploe thickness and cranial dimensions in males and females in mid-Anatolian population : an MRI study. *Forensic Science International*, 219(1–3), 289.e1-289.e7.
- Sanchez, M. R. (1999). Alcohol, social behavior disorders, and their cutaneous manifestations. *Clinics in Dermatology*, 17(4), 479–489.
- Schmidt, D., Germano, A. M. C., & Milani, T. L. (2018). Effects of water immersion on sensitivity and plantar skin properties. *Neuroscience Letters*, 686, 41–46.
- Sforza, C., Grandi, G., Catti, F., Tommasi, D. G., Ugolini, A., & Ferrario, V. F. (2009). Age- and sex-related changes in the soft tissues of the orbital region. *Forensic Science International*, 185(1–3), 115.e1-115.e8.
- Sgarbieri, V. C., & Pacheco, M. T. B. (2017). Healthy human aging: intrinsic and environmental factors. *Brazilian Journal of Food Technology*, 20.
- Sharabi, S. E., Hatef, D. A., Koshy, J. C., Hollier, L. H., & Yaremchuk, M. J. (2010). Mechano-transduction: the missing link in the facial aging puzzle? *Aesthetic Plastic Surgery*, 34(5), 603–611.
- Sharquie, K. E., Al-Mashhadani, S. A., & Hameed, A. T. (2015). Strategic trial to find aging face print. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 5(3), 198–205.
- Shaw, R. B., & Kahn, D. M. (2007). Aging of the midface bony elements: a three-dimensional computed tomographic study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 119(2), 675–681.
- Shaw, R. B., Katzel, E. B., Koltz, P. F., Kahn, D. M., Puzas, E. J., & Langstein, H. N. (2012). Facial bone density: effects of aging and impact on facial rejuvenation. *Aesthetic Surgery Journal*, 32(8), 937–942.
- Silva, L. A., Ferraz Carbonel, A. A., de Moraes, A. R. B., Simões, R. S., Sasso, G. R. da S., Goes, L., Nunes, W., Simões, M. J., & Patriarca, M. T. (2017). Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 33(11), 845–848.

- Skrzat, J., Brzegowy, P., Walocha, J., & Wojciechowski, W. (2004). Age dependent changes of the diploe in the human skull. *Folia Morphologica*, 63(1), 67–70.
- Solano, F. (2020). Photoprotection and skin pigmentation: melanin-related molecules and some other new agents obtained from natural sources. *Molecules*, 25(7), 1537.
- Sorg, O., Kuenzli, S., Kaya, G., & Saurat, J.-H. (2005). Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 4(4), 237–244.
- Steinhoff, M., Buddenkotte, J., Aubert, J., Sulk, M., Novak, P., Schwab, V. D., Mess, C., Cevikbas, F., Rivier, M., Carlavan, I., Déret, S., Rosignoli, C., Metze, D., Luger, T. A., & Voegel, J. J. (2011). Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 15(1), 2–11.
- Sullivan, W. G., & Smith, A. A. (1989). The split calvarial graft donor site in the elderly: a study in cadavers. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 84(1), 29–31.
- Sundelin, T., Lekander, M., Kecklund, G., Van Someren, E. J. W., Olsson, A., & Axelsson, J. (2013). Cues of fatigue: effects of sleep deprivation on facial appearance. *Sleep*, 36(9), 1355–1360.
- Sveikata, K., Balciuniene, I., & Tutkuvienė, J. (2011). Factors influencing face aging. Literature review. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 13(4), 113–116.
- Swerdloff, R. S., & Odell, W. D. (1975). Hormonal mechanisms in the onset of puberty. *Postgraduate Medical Journal*, 51, 200–208.
- Tatar, S., & Sezgin, B. (2019). Aesthetic earlobe reduction: a practical geometric modification with natural contour preservation. *Facial Plastic Surgery*, 35(3), 294–298.
- Tenover, J. L. (1997). Testosterone the aging male. *Journal of Andrology*, 18(2), 103–106.
- Theoharides, T. C., K. Singh, L., Boucher, W., Pang, X., Letourneau, R., Webster, E., & Chrousos, G. (1998). Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology*, 139(1), 403–413.
- Tschachler, E. (2015). The influence of MC1R variants on facial aging rate. *Journal of Investigative Dermatology Symposium*, 17(1), 17.
- Tsuchida, K., & Kobayashi, M. (2020). Oxidative stress in human facial skin observed by ultraweak photon emission imaging and its correlation with biophysical properties of skin. *Scientific Reports*, 10(1), 9626.
- Turrens, J. F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Journal of Physiology*, 552(2), 335–344.
- U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. (2015). *2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans* (8th Editio).
- Uitto, J. (1997). Understanding premature skin aging. *The New England Journal of Medicine*, 337(20), 1463–1465.
- Urban, J. E., Weaver, A. A., Lillie, E. M., Maldjian, J. A., Whitlow, C. T., & Stitzel, J. D.

- (2016). Evaluation of morphological changes in the adult skull with age and sex. *Journal of Anatomy*, 229(6), 838–846.
- Van Laethem, A., Claerhout, S., Garmyn, M., & Agostinis, P. (2005). The sunburn cell: regulation of death and survival of the keratinocyte. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37(8), 1547–1553.
- Vance, M. L. (2003). Andropause. *Growth Hormone & IGF Research*, 13, S90–S92.
- Varila, E., Rantala, I., Oikarinen, A., Risteli, J., Reunala, T., Oksanen, H., & Punnonen, R. (1995). The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 102, 985–989.
- Velemínská, J., Fleischmannová, N., Suchá, B., Dupej, J., Bejdová, Š., Kotěrová, A., & Brůžek, J. (2021). Age-related differences in cranial sexual dimorphism in contemporary Europe. *International Journal of Legal Medicine*, Advance online publication.
- Vierkötter, A., Krämer, U., Sugiri, D., Morita, A., Yamamoto, A., Kaneko, N., Matsui, M., & Krutmann, J. (2012). Development of lentigines in German and Japanese women correlates with variants in the SLC45A2 gene. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3 pt 1), 733–736.
- Vierkötter, A., Schikowski, T., Ranft, U., Sugiri, D., Matsui, M., Krämer, U., & Krutmann, J. (2010). Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(12), 2719–2726.
- Vijg, J., & Campisi, J. (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, 454(7208), 1065–1071.
- Wallace, D. C. (1999). Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*, 283(5407), 1482–1488.
- Wang, Y., Li, W., Xu, S., Hu, R., Zeng, Q., Liu, Q., Li, S., Lee, H., Chang, M., & Guan, L. (2019). Protective skin aging effects of cherry blossom extract (*Prunus Yedoensis*) on oxidative stress and apoptosis in UVB-irradiated HaCaT cells. *Cytotechnology*, 71(2), 475–487.
- Wang, Z., Xie, H., Gong, Y., Ouyang, Y., Deng, F., Tang, Y., & Li, J. (2020). Relationship between rosacea and sleep. *Journal of Dermatology*, 47(6), 592–600.
- Watkinson, A., Harding, C., Moore, A., & Coan, P. (2001). Water modulation of stratum corneum chymotryptic enzyme activity and desquamation. *Archives of Dermatological Research*, 293(9), 470–476.
- Wolf, R., Tüzün, B., & Tüzün, Y. (1999). Alcohol ingestion and the cutaneous vasculature. *Clinics in Dermatology*, 17(4), 395–403.
- Xu, F., Yan, S., Wu, M., Li, F., Xu, X., Song, W., Zhao, J., Xu, J., & Kan, H. (2011). Ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders. *British Journal of Dermatology*, 165(1), 224–225.
- Yaar, M., & Gilchrist, B. A. (2001). Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clinics in Geriatric Medicine*, 17(4), 617–630.

- Yadav, V. R., Prasad, S., Sung, B., & Aggarwal, B. B. (2011). The role of chalcones in suppression of NF- κ B-mediated inflammation and cancer. *International Immunopharmacology*, 11(3), 295–309.
- Yano, K., Kadoya, K., Kajiyama, K., Hong, Y.-K., & Detmar, M. (2005). Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. *The British Journal of Dermatology*, 152(1), 115–121.
- Yin, L., Morita, A., & Tsuji, T. (2001). Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*, 17, 178–183.
- Youn, C. S., Kwon, O. S., Won, C. H., Hwang, E. J., Park, B. J., Eun, H. C., & Chung, J. H. (2003). Effect of pregnancy and menopause on facial wrinkling in women. *Acta Dermato-Venereologica*, 83(6), 419–424.
- Zimble, M. S., Kokoska, M. S., & Thomas, J. R. (2001). Anatomy and pathophysiology of facial aging. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 9(2), 179–vii.
- Zouboulis, C. C., & Makrantonaki, E. (2006). The role of hormones in intrinsic aging. In *Skin Aging*. Springer.

Internetové zdroje:

- Magalhães, J. P. (2013). Glossary: Aging and Gerontology: <https://www.senescence.info/glossary.html>
- Technologies, S. E. (2013). ISO 21348 Definitions of Solar Irradiance Spectral Categories: https://web.archive.org/web/20131029233428/http://www.spacewx.com/pdf/SET_21348_2004.pdf