

Онлайн-издание: ISSN 2188-3610 Печатная версия: ISSN 2188-3602 Получено: 24 мая 2020

Принято: 21 июля 2020 Опубликовано: 30 сентября 2020 doi:10.24659/gsr.7.3_204

Original article

Relationship between glycative stress markers and skin stiffness

Kaori Ishizaki, Masayuki Yagi, Yuji Morita, Chieko Sakiyama, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (4): 268-277 (c) Society for Glycative Stress Research

Оригинал документа: русская версия.

Взаимосвязь между маркерами гликативного стресса и жесткостью кожи

Kaori Ishizaki, Masayuki Yagi, Yuji Morita, Chieko Sakiyama, Yoshikazu Yonei

Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

Аннотация

Цель исследования: Цель данного исследования состояла в том, чтобы проверить связь между гликативным стрессом и жесткостью кожи и также флуоресценцией, полученной из конечных продуктов гликирования (AGEs), содержанием Ne-(карбоксиметил) лизина (CML) в роговом слое, или окислительном стрессе крови (OS), а также жесткостью кожи, измеренной у здоровых мужчин и женщин.

Методы: Испытуемыми были 58 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 80 лет. Интенсивность флуоресценции кожи AGE (SAF) измеряли с помощью трех приборов: AGE Reader su, AGE Reader mu и AGE sensor. Измерительным местом, проверяемым датчиком AGE Reader su, была внутренняя часть плеча, а считывателем, AGE Reader mu - внутренняя часть предплечья, а датчиком AGE sensor - средний палец. Содержание CML в роговом слое кожи внутренней стороны плеча измерялся с помощью метода ELISA. Жесткость кожи оценивали с внутренней стороны плеча с помощью MyotonPRO и получали биомеханические параметры-Тонус, жесткость, величину D (логарифмический декремент). Окислительный стресс (ОС) оценивали с помощью теста Spotchem i-Pack Охуstress. Корреляционный анализ измеренных величин верифицирован между биомеханическими параметрами жесткости кожи и интенсивностью флюоресценции кожи (SAF), содержанием CML в роговице или крови. Это исследование было проведено с одобрения Комитета по этике Общества исследований гликативного стресса.

Контактные данные: Professor Masayuki Yagi, PhD Anti-Aging Medical Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University
1-3 Tatara Miyakodani, Kyotanabe, Kyoto, 610-0394 Japan TEL/FAX: +81-774-65-6394 e-mail: myagi@mail.doshisha.ac.jp Соавторы: Ishizaki K, ko-sei12@mail.doshisha.ac.jp; Morita Y, ymorita707@yahoo.co.jp; Sakiyama C, csakiyam@mail.doshisha.ac.jp; Yonei Y, yyonei@mail.doshisha.ac.jp

Результаты: Отмечена достоверная положительная корреляция между возрастом испытуемых и биомеханическими параметрами тонуса, жесткости и величины D. SAF предплечья, измеренный по AGE Reader su, достоверно коррелировал с Тонусом и жесткостью, а также имел тенденцию к корреляции со значением D. Корреляции между SAF среднего пальца, измеренной датчиком возраста, и биомеханическими параметрами не наблюдалось. Содержание CML в роговице отрицательно коррелировало с тонусом и жесткостью, но не коррелировало со значением логарифмического декремента (D). Окислительный стресс крови (OS) не показал никакой корреляции с биомеханическими параметрами.

Заключение: Повышение возраста кожи, также как старение были связаны с более высоким тонусом и жесткостью. Напротив, увеличение содержания СМL в роговице было связано с более низким тонусом и жесткостью. ОЅ крови, показатель окислительного стресса, не был связан с биомеханическими свойствами. Эти данные свидетельствуют о том, что конечные продукты гликирования кожи и содержанием Ne-(карбоксиметил) лизина (СМL) в роговице вследствие гликативного стресса могут влиять на эластичность и вязкоупругость кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АGЕкожи, Ne-(карбоксиметил)лизин, кожная ткань, жесткость, гликативный стресс.

Вступление

Гликативный стресс - это концепция, которая всесторонне отражает биологический стресс, вызванный нагрузкой редуцирующих сахаров, то есть глюкозы и альдегидов, и связанное с этим влияние, вызванное образованием и накоплением продвинутых конечных продуктов гликирования (AGEs) ^{1,2)}. АGЕвключает в себя различные вещества, такие как пентозидин, Nε-карбоксиметил лизин (CML) и кросслин. С возрастом «AGEs» накапливаются в различных тканях и органах организма и влияют на снижение физиологических функций. Они являются фактором возникновения и прогрессирования заболеваний, связанных с образом жизни, таких как диабетические осложнения, остеопороз ³⁾, деменция Альцгеймера ⁴⁾ и атеросклероз ⁵⁾.

Накопление конечных продуктов гликирования в коже в результате гликативного стресса участвуетв снижении эластичности 6 кожи и появлении признаков старения 7, тем самым становясь факторами, ускоряющими прогрессирование старения кожи. Кожная ткань состоит из дермы, эпидермиса и рогового слоя. Дерма, соединительная ткань с плотными волокнистыми компонентами, состоит из трех компонентов: коллагенового волокна, которое служит опорной тканью дермы и обеспечивает механическую прочность всей кожи, эластинового волокна, которое создает эластичность кожи, и высоковязкого измельченного вещества, которое заполняет пространство между составляющими. Было сообщено, что пентозидин и СМL, которые являются конечными продуктами гликирования (AGEs), накапливаются в коллагеновых и эластиновых волокнах ^{8, 9)}, а с AGEs связывают образование поперечных сшивок коллагена из-за его и его потемнение ¹⁰⁾, что приводит к снижению эластичности, образованию морщин, провисанию и тусклости ¹¹). Кроме того, СМL накапливается в кератине эпидермиса ¹²). Предполагается, что роговой слой, богатый кератином как составляющим белком, в значительной степени участвует в биомеханических свойствах кожи наряду с коллагеновыми и эластиновыми волокнами.

Поскольку кожа, покрывающая самый верхний слой тела, легко пальпируется и визуально осматривается, активно проводятся исследования изменений кожи, диагностика внутренней части человеческого тела через кожу. В исследовании на здоровой коже были выявлены изменения, вызванные старением кожи, внешние факторов риска ухудшения состояния кожи, а также изучено влияние на кожу применения лекарственных базовых материалов. Метод оценки изменился с пальпации на количественное, неинвазивное измерение, которое оценивает характеристики кожи внутри живой клетки как части человеческих органов, поскольку наблюдается прогресс измерительного оборудования 13-17). Одним из примеров является измеритель интенсивности флуоресценции, измеряющий флуоресценцию кожи, которая меняется в процессе накопления AGEs, а другим - оценочное устройство для измерения биомеханических свойств кожи. В предыдущем исследовании мы проверили, используя несколько типов неинвазивных измерительных приборов ¹⁸⁻²³, полезность измерения возраста кожи при оценке гликативного стресса²⁴⁾. Как и в случае с изменением количеств веществ, которые служат биомаркерами, фиксация физических изменений также является важным предметом исследования.

Целью данного исследования было выяснение взаимосвязи между гликативным стрессом и жест-

костью кожи. Для здоровых мужчин и женщин был проведен корреляционный анализ между параметрами, представляющими жесткость кожной ткани внутренней части предплечья, и количеством AGEs кожи, измеренным на плече, предплечье или кончиках пальцев. Одновременно была измерена и проанализирована его корреляция с окислительным стрессом крови (ОС).

Методы

Исследование было нацелено на здоровых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 100 лет, в качестве испытуемых были набраны люди, имеющие отношение к клинике Курата/Sqol Канадзава (Канадзава, Исикава, Япония). Испытуемыми были 58 человек, которые приняли участие в брифинге этого теста и поняли его содержание, а также заранее согласились принять участие в тесте в письменной форме.

Исследование представляло собой внутригрупповое наблюдение. Испытуемые продолжали вести свой обычный образ жизни до дня проведения теста, самостоятельно приходили на место тестирования и проходили все тесты. Тесты были проведены в клинике Урата/Sqol Канадзава, март 2018 года.

Измерение значения возраста кожи

Интенсивность AGEs флуоресценции кожи измерялась тремя приборами: AGE Reader su, AGE Reader mu (DiagnOptics, Groningen, Nederland) и AGE sensor (Sharp, Osaka, Japan). Измерительный участок, проверенный датчиком AGE Reader su, находился внутри правого плеча, а считыватель AGE Reader mu-внутри правого предплечья, а датчик AGE sensor - на среднем пальце левой руки.

Измерение содержания СМL в роговом слое

СМL извлекали из рогового слоя методом стриппига $^{25)}$ на внутренней стороне правого плеча. Концентрацию СМL экстракта измеряли с помощью набора CircuLex CML / N^{ε} -(Calboxymethyl) Lysine ELISA Kit (MBL, Nagoya, Aichi, Japan).

Измерение жесткости кожи

Жесткость кожи измеряли с помощью Myotonpro (Myoton AS, Таллинн, Эстония) ^{26, 27)}. Место измерения было таким же, как и внутренняя часть правого плеча, с которого были взяты образцы рогового слоя для измерения содержания СМL в роговом слое. Измерение проводилось до сбора образцов роговицы. MyotonPRO - это ручное неинвазивное устройство, которое измеряет биомеханические свойства мышц или мягких тканей, то есть тонус, жесткость и D (логарифмический декремент). Его можно применять для мягких тканей, таких как сухожилия, суставы, связки и кожа. Когда зонд на кончике устройства помещается вертикально на поверхность кожи, MyotonPRO механически прикладывает быстрый импульс (время 15 сек, сила 0,4 Н) при постоянной предварительной нагрузке (0,18 Н) к контактирующей коже. Регистрируется затухающее собственное колебание, вызванное этим импульсом, и по форме сигнала ускорения мгновенно вычисляются три биомеханических свойства. Эти биомеханические свойства были использованы в качестве измеряемых величин в данном исследовании.

Тонус [Hz] означает напряжение тканей, таких как мышцы в состоянии покоя. Чем выше собственная частота колебаний, тем больше напряжение. Значение, обозначенное буквой F в приборе, соответствует Тонусу.

Жесткость [N/m] - это мера сопротивления ткани сжатию или внешней силе, которая деформирует ее первоначальную форму. Чем выше значение, тем выше жесткость. Значение, обозначенное S в приборе, соответствует жесткости.

Значение D (Логарифмический декремент) указывает на логарифмическое уменьшение свободной вибрации ткани и определяется как эластичность. Эластичность - это способность восстанавливать свою первоначальную форму после сжатия или удаления внешней силы. Значение D - это произвольное вычисленное значение, поэтому единицы измерения не существует. Поскольку значение D является логарифмическим значением демпфирующего движения, то чем выше это значение, тем ниже эластичность. Значение, указанное D в устройстве, соответствует значению D.

Измерение окисления крови

Окислительный стресс (OS) крови измеряли с помощью точечного теста ChemiPack Oxystress (Arkray, Kyoto, Japan) с использованием образца венозной крови, полученного от испытуемого. Измерение проводилось сразу же после того, как кровь была собрана в испытательном центре.

Статистический анализ

Для каждой точки данных была рассчитана фундаментальная статистика (среднее значение, стандартное отклонение). Был проведен корреляционный анализ между биомеханическими параметрами жесткости кожи и значениями возраста кожи, измеренными каждым измерителем возраста кожи или OS. Данные анализировались с помощью программы статистического анализа BellCurve for Excel (Social Information Service, Shinjuku, Tokyo, Japan), а корреляция оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона product-moment. Корреляция была определена как $0,4 < |r| \le 1,0$ и $0,2 < |r| \le 0,4$ как слабая корреляция. Результаты статистического анализа определили уровень риска менее $5\,\%$ как значимый и менее $10\,\%$ как тенденцию.

Этические стандарты

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (пересмотренной на Генеральной Ассамблее WMA Fortaleza в 2013 году) и этическими руководящими принципами для медицинских исследований на основе человека (уведомление Министерства образования, культуры, Спорта, науки и техники [МЕХТ] и Министерства

здравоохранения, Труда и социального обеспечения [МНLW]). Что касается сбора образцов рогового слоя и измерения возраста кожи, то содержание теста было полностью объяснено испытуемым с последующим получением формы добровольного согласия до проведения теста. Данное исследование получило одобрение Этического комитета Общества исследований гликативного стресса (GSE 2018-003), который обсудил этику и валидность исследования.

Результаты

У 58 испытуемых (5 мужчин, 53 женщины), все пункты биохимического теста крови находились вне общего референтного интервала Японского общества лабораторной медицины и не подпадали под Категорию D (необходимое медицинское лечение) Японского общества Док-станции Нинген, поэтому все они были здоровыми взрослыми 24). Испытуемых было: 4 в возрасте 20 лет, 11 в возрасте 30 лет, 23 в возрасте 40 лет, 8 в возрасте 50 лет, 5 в возрасте 60 лет, 6 в возрасте 70 лет, один в возрасте 80 лет, со средним возрастом 40.7 ± 11.0 лет (среднее \pm стандартное отклонение).

Связь между свойствами жесткости кожи и возрастом испытуемых

Корреляционный анализ проводился по каждому из трех биомеханических параметров жесткости кожи, измеренных методом MyotonPRO, и возрасту испытуемых. АGE испытуемых достоверно коррелировал с Тонусом (y = 0.0653 x + 9.63, r = 0.479, n = 58, p < 0.001, Fig. 1-a), Жесткостью (<math>y = 2.018 x + 110, r = 0.546, n = 58, p < 0.001, Fig. 1-b) и величиной D (Логарифмический декремент; y = 0.0117 x + 0.759, r = 0.520, n = 58, p < 0.001, Fig. 1-c). Кожа с возрастом становилась менее эластичной и более жесткой.

Связь между свойствами жесткости кожи и величиной возраста кожи или окисления крови

Проведен корреляционный анализ между биомеханическими параметрами жесткости кожи и возрастом кожи или степенью окисления крови. В *table* 1 приведен коэффициент корреляции между величиной возраста кожи, измеренной тремя приборами, и биомеханическими параметрами жесткости кожи. Наблюдалась достоверная корреляция значения АGE кожи плеча, измеренного по AGE Reder su, с Тонусом (у = 1,59 x + 9,07, r = 0,323, n = 40, p < 0,05)

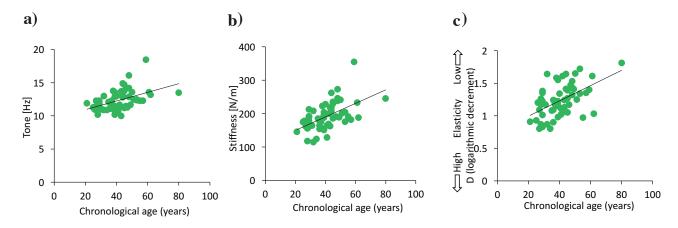


Fig. 1. Correlations between chronological age and biomechanical properties measured by MyotonPRO.

a) Tone: y = 0.0653x + 9.63, r = 0.479, p < 0.001. b) Stiffness: y = 2.02x + 110, r = 0.546, p < 0.001 c) D (log decrement): y = 0.0117x + 0.759, r = 0.520, p < 0.001. Measured region; upper-arm, n = 58.

Table 1. Correlation of Myoton parameters with various parameters.

		Clonorogical age	AGE Reader su Upperarm	AGE Reader mu Forearm	AGEs sensor Middle finger	OS (mg/dL)	CML (µg/mg)
Tone [Hz]	r	0.479	0.323	0.287	0.0430	0.0639	-0.323
	p value	< 0.01	0.0395	0.0291	0.749	0.634	0.0133
Stiffness [N/m]	r	0.546	0.323	0.310	-0.0044	0.0904	-0.294
	p value	< 0.01	0.0395	0.0180	0.974	0.500	0.0252
D (log decrement)	r	0.520	0.184	0.221	-0.0252	0.0627	-0.105
	p value	< 0.01	0.253	0.0947	0.851	0.640	0.433

Total subjects, AGE Reader su; n = 40 (male: 2, female: 38), others; n = 58 (male: 5, female: 53) OS, oxidative stress value in the plasma; CML, N^{ε} -(carboxymethyl)lysine in the corneum

или жесткостью (y = 46,6 x + 98, r = 0,323, n = 40, p < 0,05), в то время как корреляция со значением D отсутствовала. Аналогично наблюдалась достоверная корреляция значения возраста кожи предплечья, измеренного по AGE Reder mu, с Тонусом (y = 1,01 x + 10,04, r = 0,287, n = 58, p < 0,05, Fig.2-a) или Жесткостью (y = 29,7 x + 126, r = 0,310, n = 58, p < 0,05, Fig.2-b), а также корреляционная тенденция со значением D (y = 0,130 x + 0,949, r = 0,221, n = 58, p < 0,1, Fig.2-c). С другой стороны, значение AGE кожи среднего пальца, измеренное датчиком возраста, достоверно не коррелировало ни с какими биомеханическими параметрами. Корреляции между ОС и этими биомеханическими параметрами не наблюдалось.

Связь между свойствами жесткости кожи и содержанием CML в роговице

Проведен корреляционный анализ между биомеханическими параметрами жесткости кожи и содержанием CML в роговом слое, полученными методом тейп-страйпинга 25). Наблюдалась достоверная отрицательная корреляция содержания СМL в роговице с тонусом (y=-0.0824~x+13.05,~r=-0.323,~n=58,~p<0.05,~Fig.~3-a) или жесткостью (y=-2.031~x+211,~r=-0.294,~n=58,~p<0.05,~Fig.~3-b), при этом отсутствовала корреляция со значением D (Fig.~3-c). Жесткость кожи уменьшалась с увеличением содержания СМL в роговом слое.

Обсуждение

Связь между свойствами жесткости кожи и возрастом испытуемых

МуоtonPRO - это легкий, с удобным размером простой измерительный прибор, который может неинвазивно измерять жесткость суставов, связок и кожи, а также мышц. Ожидается, что он будет использоваться в таких областях, как спорт, здоровье и красота, в то время как существует мало сообщений о коже здоровых людей. Agyapong-Badu S

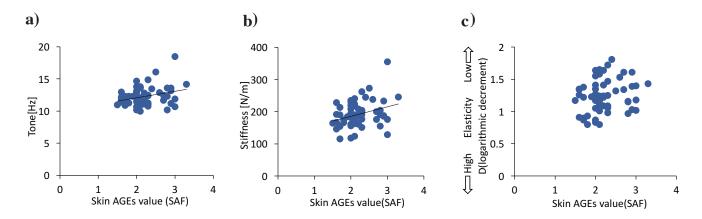


Fig. 2. Correlations between skin AGEs value and biomechanical properties measured by MyotonPRO.

a) Tone: y = 1.01x + 10.04, r = 0.287, p < 0.05. b) Stiffness: y = 29.7x + 126, r = 0.310, p < 0.05. c) D (log decrement): y = 0.130x + 0.949, r = 0.221, p < 0.1. Correlation of AGE Reader mu value. Measured region: skin AGEs value, forearm; Myoton parameter, upper-arm, n = 58.

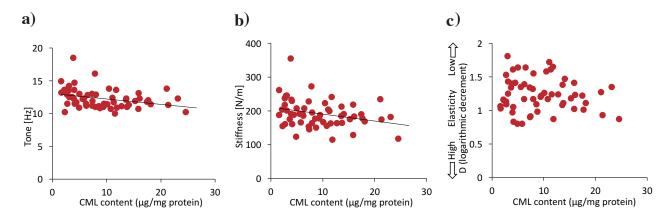


Fig. 3. Correlations between skin CML content in corneum and biomechanical properties measured by MyotonPro.

a) Tone: y = -0.0824x + 13.05, r = -0.323, p < 0.05. b) Stiffness: y = -2.03x + 210, r = -0.294, p < 0.05. c) D (log decrement): r = -0.105, p = 0.433. Measured region; Myoton parameter, upper-arm, n = 58.

и др. ²⁸⁾ разделили 123 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 10 до 90 лет на молодую группу (n = 61, от 18 до 35 лет) и старшую группу (n = 62, от 65 до 90 лет) и измерили с помощью МуотопРКО биомеханические свойства бицепсов, связь которых с возрастом и полом была исследована. Этот отчет показал, что Тонус, Жесткость и значения D были значительно выше в старшей группе, чем в молодой. Наши нынешние результаты согласуются с этим отчетом и указывают на то, что ткань кожи увеличивается в жесткости, а эластичность уменьшается с возрастом.

Связь между участками измерения значения AGEs кожи и свойствами жесткости кожи

Нет никаких сообщений о связи между значениями возраста кожи (интенсивностью аутофлуоресценции кожи) и биомеханическими свойствами жесткости кожи, измеренными с помощью MyotonPRO. В данном исследовании величина возраста кожи измерялась с помощью трех типов измерительных приборов возраста кожи с различными измерительными площадками, а также исследовалась связь с биомеханическими параметрами жесткости кожи, измеренными с помощью MyotonPRO. Несмотря на то, что принцип каждого устройства для измерения возраста кожи заключается в измерении флуоресценции, специфичной для возраста (длина волны возбуждения 370 нм, длина волны флуоресценции 440 нм), место измерения отличается в зависимости от таких устройств, как предплечье 18, 21, 23), верхняя рука $^{19,20)}$ и кончик пальца $^{22)}$. В предыдущем докладе 24) мы показали, что возраст кожи, измеренный на внутренней стороне предплечья и верхней части руки, имеет одинаковое значение. Напротив, измеренные параметры жесткости кожи с помощью MyotonPRO могут зависеть от типа и свойств мышц под поверхностью кожи 28).

Поэтому в данном исследовании мы подтвердили связь между механическими параметрами, измеренными на внутренней стороне предплечья, и AGEs кожи, измеренным в том же месте, и проверили, можно ли увидеть эту связь с AGEs кожи, измеренным на предплечье или среднем пальце. Положительная корреляция между AGEs кожи, измеренным AGE Reader su, и тонусом или жесткостью была также подтверждена AGEs кожи, измеренным AGE Reader mu. А именно, даже если место измерения величины AGEs кожи и место измерения жесткости кожи были разными, можно было зафиксировать явление отвердения кожной ткани по мере увеличения количества AGEs кожи.

Датчик возраста не коррелировал со значением AGEs кожи других измерительных приборов, и на этот раз не было обнаружено корреляции с биомеханическими параметрами кожной ткани. Значение измерения датчиком AGEs коррелирует с количеством диабетических осложнений и концентрацией MG-H1 в крови (метил-глиоксаль-гидроимидазолон), что позволяет использовать его в качестве устройства для оценки гликативного стресса. Необходима дальнейшая проверка для уточнения

значимости измерения датчика AGEs по отношению к другим приборам, используемым для оценки гликативного стресса.

Взаимосвязь между окислительным стрессом и жесткостью кожи

OS использовали в качестве индекса для оценки уровня окислительного стресса у испытуемых. Достоверной корреляции между OS и биомеханическими параметрами выявлено не было. Было высказано предположение, что биомеханические свойства, измеряемые MyotonPRO, могут быть слабо подвержены влиянию окислительного стресса.

Параметры жесткости кожи, измеренные MyotonPRO

Приборы для оценки жесткости кожи включают Кутометр 16 и Венустрон 17, которые широко применяются в области дерматологии и косметики. Кутометр, основанный на методе отсоса отрицательного давления, растягивает кожу под постоянным вакуумным давлением зонда с отверстием. Общее удлинение было связано с растяжимостью. В качестве эластичности использовали отношение мгновенного втягивания к полному удлинению после конечной точки вакуумирования. В куттометре отношение Ur/Uf (значение после сброса отрицательного давления / максимальное значение растяжения) является индексом эластичности, а отношение Uv/Ue (разница между Uf и Ue/немедленным значением растяжения после всасывания) - индексом вязкоупругости. Венустрон - это устройство для измерения вязкоупругих свойств, которое определяет изменения резонансной частоты (Δf), возникающие при контакте вибрирующего зонда с объектом. Резонансная частота зависит от мягкости предметов, поскольку на режим вибрации влияет изменение акустического импеданса объекта. Изменение резонансной частоты (Δf) - это индекс упругости, а относительное изменение частоты ($\Delta \Delta f$) при нагрузке от 2 до 10 г-это индекс вязкоупругости. Хотя каждое устройство имеет различные принципы и методы, значения, указывающие на эластичность, например Ur/Uf (Cutometer), Δf (Venustron) или D (MyotonPro), уменьшаются с возрастом ^{13, 17, 30)}. Напротив, в вязкоупругости, хотя не было никаких сообщений о том, что Uv/Ue (Cutometer) или $\Delta\Delta f$ (5 g) (Venustron) имели значимую корреляцию с возрастом 13, 17, 31), в этом исследовании была обнаружена значимая корреляция между жесткостью MyotonPro и AGEs, что согласуется с результатами Agyapong-Badu S и др. 28). Эти результаты показали, что MyotonPRO может контролировать изменения жесткости кожи с возрастом.

Что касается взаимосвязи между количеством AGEs, накопленного на коже, и эластичностью, Tada A и др. сообщается, что была обнаружена значимая корреляция между индексом AGEs, рассчитанным путем измерения щек с помощью Skin Skan (Horiba Ltd., Киото, Япония) и Ur/Uf (Cutemeter) 32, 33). В их докладе также отмечалось, что не было никакой существенной корреляции между индексом ВОЗРАС-

TA и Δf (5g) Венустрона.

Поскольку Δf (5 g) тесно связано со значениями измерений других приборов, указывающих на состояние кожи эпидермиса, то считается, что это значение более сильно отражает состояние кожи эпидермиса, чем дермы 17). Поэтому они, возможно, считали, что Δf отражает больше эпидермальных условий, а Ur/Uf отражает больше кожных условий, хотя Δf и Ur/Uf показали хорошую корреляцию. Подобно индексу AGEs, измеренные значения AGE Reader su и mu также отражают количество AGEs на всей коже. Таким образом, вывод об отсутствии связи между этими значениями и значением D может свидетельствовать о том, что значение D в большей степени отражает свойства эпидермиса. Тонус и жесткость, изменяющиеся с возрастом кожи, могут отражать жесткость всей кожи.

Тада A и др. 33 также была проверена корреляция между уровнем возраста в роговом слое и эластичностью кожи или вязкоупругостью, и подтверждено, что уровень возраста в роговом слое не коррелирует с эластичностью кожи (Ur/Uf) или эластичностью эпидермиса (Δf (5g)), но имеет отрицательную корреляцию с вязкоупругостью кожи ($\Delta \Delta f$ (5g)).

В этом исследовании содержание СМL в роговом слое не показало корреляции со значением D, которое является индексом эластичности Миотон-Про. Сиффнесс, указываемый величиной тонуса и жесткости, которые показали значительную отрицательную корреляцию с содержанием СМL в роговом слое, может иметь свойства, сходные с вязкоупругостью кожи ($\Delta \Delta f$ (5g)) по Венусторону. Поскольку жесткостные свойства Миотон-Про изменялись в зависимости от AGEs кожи и содержания СМL в роговом слое, было показано, что Миотон-Про применим при оценке жесткости кожной ткани вследствие гликативного стресса.

Ограничения исследований

В этом исследовании мы изучили взаимосвязь между биомеханическими свойствами кожной ткани, измеренными с помощью MyotonPRO, и величиной AGEs кожи, измеренной на внутренней стороне плеча и предплечья, или содержанием CML в роговице у 58 здоровых японских мужчин и женщин, а также выяснили влияние гликативного стресса на жесткость кожи. С другой стороны, величина возраста кожи, измеренная датчиком AGEs на кончике пальца, не коррелировала с биомеханическими параметрами, однако мы не смогли получить никаких данных, которые могли бы предсказать ее значимость.

Заключение

Величина AGEs кожи во внутренней части плеча или предплечья, а также AGE испытуемых коррелируют с биомеханическими свойствами, измеряемыми MyotonPRO, то есть тонусом, жесткостью кожи, и было замечено, что старение и гликативный стресс вызывают увеличение жесткости кожной ткани и снижение эластичности. Кроме того, содержание СМL в роговом слое отрицательно коррелировало с тонусом и жесткостью, в то время как ОS, измеряемая как показатель окислительного стресса, не коррелировала с биомеханическими свойствами кожи. Было высказано предположение, что накопление AGEs и СМL в роговом слое вследствие гликативного стресса может влиять на жесткость кожи.

Подтверждение

Часть этого исследования была представлена на 18-м заседании Общества исследований гликативного стресса 31 августа 2019 года в Киото.

Заявление о конфликте интересов

Приборы для измерения AGEs кожи, используемые в этом исследовании, предоставлены компанией Selista inc. (Chiyoda-ku, Токио, Япония), а MyotonPRO предоставляется компанией Medical Agent Co., Ltd (Киото, Япония). Агенты для Spotchem i-Pack Oxystress test предоставлены компанией Arklay Marketing (Shinjuku-ku, Токио, Япония).

Библиография

- 1) Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med*. 2011; 8: 23-29.
- Nagai R, Mori T, Yamamoto Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease. *Anti-Aging Med*. 2010; 7: 112-119.
- 3) Saito M, Fujii K, Soshi S, et al. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen crss-links and increases in glycation induced pentosidine in the femoral neck crtex in cases of femoral neck fracture. Osteporos Int, 2006; 17: 986-995.
- 4) Reddy VP, Obrenovich ME, Atwood CS, et al. Involvement of Maillard reactions in Alzheimer disease. *Neurotox Res.* 2002; 4: 191-209.
- Brownlee M. Vlassara H, Kooney A, et al. Aminoganidine prevents diabetes-induced arterial wall protein coss-linking. *Science*. 1986; 232(4758): 1629-1632.
- 6) Kubo M, Yagi M, Kawai H, et al. Anti-glycation effects of mixed-herb-extracts in diabetes and pre-diabetes. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 43(suppl.1): 66-69.
- Yamagishi S, Matsui T, Uwaya A, et al. Skin AGEs is correlated with perceived age. *Pharma Medica*. 2015; 33: 91-95. (in Japanese)
- Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest*. 1993; 91: 2463-2469
- 9) Mizutari K, Ono T, Ikeda K, et al. Photo-enhanced modification of human skin elastin in actinic elastosis by N^{ε} -(carboxymethyl)lysine, one of the glycoxidation products of the Maillard reaction. *J Clin Invest*. 1997; 108: 797-802.
- 10) Nagaraj RH, Sell DR, M Prabhakaram, et al. High correlation between pentosidine protein crosslinks and pigmentation implicates ascorbate oxidation in human lens senescence and cataractogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 10257-10261.
- 11) Kawabata K, Yoshikawa H, Saruwatari K, et al. The presence of N^e-(Carboxymethyl) lysine in the human epidermis. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1814: 1246-1252.
- 12) Ohshima H, Oyobikawa M, Tada A, et al. Melanin and facial skin fluorescence as markers of yellowish discoloration with aging. *Skin Res. Tech.* 2009; 15: 496-502.
- 13) Escoffier C, de Rigal J, Rochefort A, et al. Age-related Mechanical properties of human skin: An *in vivo* study. *J Invest Dermatol*. 1989; 93: 353-357.
- 14) Dahlgren RM, Elsnau WH. Measurement of skin condition by sonic velocity. *J Soc Cosmet Chem.* 1989; 35: 1-19.
- 15) Fthenakis CG, Maes DH, Smith WP. In vivo assessment of skin elasticity using ballistometry. *J Soc Cosmet Chem*. 1991; 42: 211-222.
- 16) Koch RJ, Cheng ET. Quantification of skin elasticity changes associated with pulsed carbon dioxide laser skin resurfacing. Arch Facial Plast Surg. 1999; 1: 272-275.
- 17) Sakai S, Sasai S, Endo Y, et al. Characterization of the physical properties of the stratum corneum by a new tactile sensor. *Skin Res Technol*. 2000; 6: 128-134.
- 18) Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. 2004; 47: 1324-1330.

- 19) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: Differences with age and measurement location. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 119-124.
- 20) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. Skin accumulation of advanced glycation end products and lifestyle behaviors in Japanese. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 165-173.
- 21) Yamagishi S, Fukami K, Matsui T. Evaluation of tissue accumulation levels of advanced glycation end products by skin autofluorescence: A novel marker of vascular complications in high-risk patients for cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2015; 185: 263-268.
- 22) Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, et al. Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. J Clin Biochem Nutr. 2016; 58: 135-140.
- 23) Isami F, West BJ, Nakajima S, et al. Association of advanced glycation end products, evaluated by skin autofluorescence, with lifestyle habits in a general Japanese population. *J Int Med Res*. 2018; 46: 1043-1051.
- 24) Morita Y, Yagi M, Ishizaki K, et al. Evaluation of the glycative stress by non-invansive skin AGEs measurement devices. Glycative Stress Res. 2019; 6: 92-102
- 25) Ishizaki K, Yagi M, Morita M, et al. The relation of the OPH activity and skin AGEs. Glycative Stress Res. 2020; 7: 162-168.
- 26) Bizzini M, Mannion AF. Reliability of a new, hand-held device for assessing skeletal muscle stiffness. *Clin Biomech* (*Bristol*, *Avon*). 2003; 18: 459-461.
- 27) Schneider S, Peipsi A, Stokes M, et al. Feasibility of monitoring muscle health in microgravity environments using Myoton technology. *Med Biol Eng Comput*. 2015; 53: 57-66.
- 28) Agyapong-Badu S, Warner M, Samuel D, et al. Measurement of aging effects on muscle tone and mechanical properties of rectus femoris and biceps brachii in healthy males and females using a novel han-held myometric device. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016; 62: 59-67.
- 29) Kilhovd BK, Giardino I, Torjesen PA, et al. Increased serum levels of the specific AGE-Compound methylglyoxal-derived hydroimidazolone in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003; 52: 163-167.
- 30) Takema Y, Yorimoto Y, Kawai M, et al. Age-related changes in the elastic properties and thickness of human facial skin. *Br J Dermatol*. 1994; 131: 641-648.
- 31) Sugawara T, Sakai S, Inoue S, et al. Utillity of skin elasticity index as an aging inedex. *Ningen Dock*. 2005; 20: 483-487. (in Japanese)
- 32) Tada A, K Nishikawa K, Gomi T. Advanced glycation end products in the human stratum corneum and their relationship to physical properties of the skin. *J Invest Dermatol*. 2009; 129, S6. (abstract)
- 33) Tada A. Advanced glycation end products in human skin and relationships to skin properties. *Fragrance Journal*. 2012; 40: 57-62. (in Japanese)