

dr KATARZYNA MIRANOWICZ-DZIERŻAWSKA

Centralny Instytut Ochrony Pracy
– Państwowy Instytut Badawczy

Kontakt: kamir@ciop.pl

Starzenie komórkowe (senescencja) i jego konsekwencje dla człowieka

Fot. Voy/Bigstockphoto



Zmiany demograficzne i wzrastający odsetek ludzi starszych aktywnych zawodowo stwarzają wymóg uwzględniania w rozpatrywaniu zagrożeń występujących w środowisku pracy specyfiki bardziej zaawansowanego wieku oraz poszerzenia zakresu badań naukowych w zakresie bezpieczeństwa i higieny pracy o badania starzejących się organizmów. W artykule omówiono funkcjonujące obecnie teorie starzenia się komórek, zmiany w tkankach i narządach związane z wiekiem oraz badania, jakie przeprowadza się obecnie na starzejących się komórkach *in vitro*.

Słowa kluczowe: starzenie, teorie starzenia się komórek, zmiany związane z wiekiem, aktywność zawodowa seniorów

Cellular ageing (senescence) and its consequences for humans

Demographic changes and the increasing percentage of occupationally active elderly people require considering the specifics of a more advanced age in dealing with hazards in the working environment, and broadening the scope of research in occupational health and safety by studying aging organisms. This article discusses current theories of cell aging, changes in organs and tissues associated with old age, as well as tests carried out on senescent cells *in vitro*.

Keywords: aging, theories of cell aging, age-related changes, older workers

Wstęp

Człowiek od wieków poszukiwał sposobu, aby zachować młodość i stać się nieśmiertelnym. Efekt taki miał zapewniać eliksir życia (od arab. *El Iksir*; łac. *elixir vitae*), który miałby zatrzymać proces starzenia u osoby, która go wypije. Niestety, starzenia się (łac. *senesco, senescere*) nie da się uniknąć. Dotyczy ono każdego żyjącego organizmu i postępuje przez całe życie. Starzenie się społeczeństw stało się obecnie szczególnym wyzwaniem, gdyż w ostatnich kilkudziesięciu latach intensywność tego zjawiska, zwłaszcza w państwach wyżej rozwiniętych, znacznie wzrosła. Zrozumienie zmian towarzyszących starzeniu się organizmu oraz akceptacja ograniczeń psychofizycznych, wynikających z tego procesu, stało się niezbędne również w aspekcie bezpieczeństwa i higieny pracy, w odpowiedzi na wydłużanie się aktywności zawodowej seniorów.

Starzenie się społeczeństwa – nowe wyzwania i problemy badawcze

W nadchodzących dziesięcioleciach kraje UE doświadczą gwałtownego wzrostu udziału

w ogólnej populacji osób starszych oraz znacznego spadku udziału ludzi młodych. Komisja Europejska w Europejskim Raplocie Demograficznym, opublikowanym 21 listopada 2008 r., sugeruje, że udział osób powyżej 65 r. życia w całkowitej liczbie populacji Europy zwiększy się z 17,1% w roku 2008 (84,6 milionów) do 30% w roku 2060 (151 milionów) [1].

Polska od wielu lat plasuje się w pierwszej trzydziestce krajów demograficznie starych na świecie. W latach 1990-2005 udział ludności w wieku 65 lat i więcej w ogólnej strukturze społecznej wzrósł w naszym kraju z 10,1% do 13,2%, a w wieku 60 lat i więcej z 14,8% do 17,1%. Z prognoz demograficznych GUS wynika, że liczba osób w wieku emerytalnym zwiększy się do 9,6 mln w roku 2030. W 2008 r. na 100 osób w wieku produkcyjnym przypadało 41 w wieku emerytalnym. W 2060, według oficjalnych prognoz, będzie to 91 osób, i to pod warunkiem, że wzrośnie stopa urodzeń. Jest to założenie optymistyczne, nie bierze bowiem pod uwagę faktu, że wzrost emigracji ludzi młodych spowoduje dalszy spadek liczby urodzeń w Polsce [2].

Konieczność wydłużenia w Polsce okresu aktywności zawodowej pracowników ujawniła pilną potrzebę poszerzenia wiedzy o procesie starzenia się, również w aspekcie pracy, oraz dostarczenia dowodów naukowych na temat jego wpływu na społeczeństwo i gospodarkę zgodnie z zaleceniem Komisji 2011/413/UE z dnia 11 lipca 2011 r. (DzU L 183 z 13.7.2011, str. 28-30) w sprawie inicjatywy w zakresie wspólnego planowania badań naukowych „Długie lata, lepsze życie – potencjał i wyzwania zmian demograficznych”.

Działanie takie wymaga uzupełnienia i poszerzenia badań o wykonywane na modelach, w których zachodzą zmiany typowe dla procesu starzenia się, jako niezbędnego narzędzia w celu zapewnienia bezpiecznych warunków pracy również pracownikom w wieku uważanym do tej pory za poprodukcyjny.

Teorie starzenia się komórek

Obecne postrzeganie starzenia się komórek bazuje na badaniach Leonarda Hayflicka i Paula S. Moorheada. Odkryli oni, że fibroblasty¹

¹ Fibroblasty – komórki tkanki łącznej kręgowców.

w hodowli laboratoryjnej mają ograniczoną zdolność do podziałów, po których następuje trwałe zatrzymanie cyklu komórkowego. Później wykazano, że prawidłowość ta dotyczy także innych normalnych linii komórkowych i tylko komórki nowotworowe wyłamują się z tej reguły [3]. Do czasu ogłoszenia wyników badań Hayflicka panowało przekonanie, że komórki hodowane *in vitro* są nieśmiertelne. Francuski chirurg i biolog Alexis Carrel oraz jego współpracownik Albert Ebeling, na podstawie serii prac wykonanych w latach 20. XX w. twierdzili, że fibroblasty uzyskiwane z serca zarodków kurczą się w stanie rozmnażać się *in vitro* przez wiele lat, prawdopodobnie w nieskończoność – pod warunkiem, że do pożywki dodawany jest wyciąg pochodzący również z kurzych zarodków. Wyniki ich pracy stanowiły dogmat hodowli tkanek aż do 1961 r., kiedy to Hayflick i Moorhead zakwestionowali stronę metodyczną tych doświadczeń, sugerując, że wyciąg zarodkowy dodawany do hodowli zawierał żywe komórki i w ten sposób hodowla fibroblastów była okresowo odnawiana sprawiając wrażenie długowiecznej [4].

Obecnie uważa się, że starzenie komórkowe jest wynikiem różnego typu uszkodzeń w komórce, które akumulują się w czasie z powodu niesprawnych bądź mniej aktywnych mechanizmów samonaprawczych. Wraz z upływem czasu dochodzi do nagromadzenia się uszkodzeń wewnątrzkomórkowych oraz zmniejszenia zdolności do odpowiedzi na stres środowiskowy.

Starzenie jest złożonym procesem, związanym z nieodwracalnym zatrzymaniem komórki w cyklu. Wyróżnić można dwa rodzaje starzenia komórkowego: replikacyjne (obserwowane w hodowli po kilku tygodniach lub miesiącach) oraz przyspieszone, które może być obserwowane po kilku dniach od zadziałania czynnika je indukującego.

Starzeniem replikacyjnym nazywane zostało starzenie spowodowane skracaniem telomerów, będących fragmentami DNA obecnymi na zakończeniach chromosomów. Starzenie to wynika z utraty zdolności komórki do powielania materiału genetycznego, tj. wyczerpania jej zdolności do podziałów.

Za utrzymanie długich telomerów odpowiedzialny jest enzym: telomeraza. Jej aktywność w komórce powoduje wydłużanie skracających się z każdym podziałem telomerów. Komórki somatyczne, z wyjątkiem niektórych (z tkanek ulegających samoodnowie), nie posiadają aktywności telomerazy i podczas podziału komórkowego ich telomery skracają się o ok. 50 par zasad²/podział². Maksymalna liczba podziałów, którym komórka może ulec, nazwana jest limitem Hayflicka [5].

Na stałym, wysokim poziomie aktywna telomeraza jest obecna w komórkach rozrodczych,

a na wysokim o tendencji spadkowej w komórkach macierzystych. Jej podwyższony poziom wykrywany jest również w komórkach nowotworowych, ale nie koreluje to z długością telomerów, które w komórkach nowotworowych są krótkie z powodu ich intensywnej proliferacji (mnożenia się), [6]. Aktywność telomerazy, która poprzez stabilizację długości telomerów zapewnia komórkom zdolność do nieograniczonego wzrostu stwierdzono w blisko 90% nowotworów złośliwych [7].

Starzenie przyspieszone (SIPS – *stress-induced premature senescence*) jest niezależne od skracania telomerów. Może być indukowane stresem oksydacyjnym, onkogenami (genami, które ulegając ekspresji powodują przekształcenie się prawidłowej komórki w nowotworową) lub czynnikami uszkodzającymi DNA. Zachodzi ono w dużo krótszym czasie niż starzenie replikacyjne (w hodowli na ogół w ciągu kilku dni), zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, i nie wynika z wyczerpania potencjału podziałowego, choć wykazano, że stres oksydacyjny może prowadzić do przyspieszonego skracania telomerów. Ten rodzaj starzenia obserwowany jest zarówno w komórkach prawidłowych, pod wpływem związków prowadzących do powstawania podwójnych pęknięć nici DNA, jak i w komórkach nowotworowych, jako efekt np. chemioterapii [6].

Współczesne teorie biologicznego starzenia się ssaków, zatem również człowieka, również można zaklasyfikować do dwóch kategorii: zaprogramowanego starzenia, które zakłada, że proces ten zachodzi w czasie i jest kontynuacją lub częścią rozwoju organizmu; oraz teorii błędów i uszkodzeń, wynikających z oddziaływania środowiska w samym organizmie oraz wpływu nań środowiska zewnętrznego. Starzenie się organizmu może być spowodowane zmniejszającą się zdolnością układu odpornościowego do reagowania na antygeny obce i własne.

Pojęcie „immunologicznej teorii starzenia” wprowadził amerykański gerontolog, profesor Roy Walford, uznawany za pioniera w badaniach w dziedzinie biologii starzenia. Zgodnie z jego hipotezą proces starzenia się człowieka, jak również innych ssaków, jest wynikiem nieprawidłowo zachodzących w ich organizmach procesów odpornościowych. Choroby wieku starszego u ludzi wynikają z zaburzenia regulacji reakcji odpornościowych i przewlekłego stanu zapalnego. Według teorii immunologicznej aktywność układu odpornościowego z wiekiem maleje, co wywołuje zwiększenie wrażliwości na infekcje, mniej skuteczne niszczenie komórek starych i nowotworowych, a w konsekwencji – starzenie się i śmierć organizmu [8].

Według wolnorodnikowej teorii starzenia, stworzonej w 1956 r. przez amerykańskiego gerontologa Denhama Harmana, starzenie się wynika z uszkodzeń ważnych składników komórki pod wpływem reaktywnych form tlenu (RFT). Wytwarzanie RFT jest nieodłącznym elementem tlenowego metabolizmu komórek. Są jego naturalnymi produktami i w stężeniach fizjologicznych odgrywają ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu wielu procesów komórkowych. Mogą powstawać

również na skutek działania czynników zewnętrznych (np. związków chemicznych, promieniowania UV lub jonizującego) oraz podczas reakcji obronnych układu immunologicznego organizmu. Zaburzenie równowagi między wytwarzaniem RFT a wydajnością systemów antyoksydacyjnych prowadzi do stresu oksydacyjnego, co skutkuje uszkodzeniami ważnych makrocząsteczek komórkowych, tj. DNA, białek i lipidów, a w konsekwencji powoduje starzenie się organizmu.

Niezależnie od przyczyny, proces starzenia komórkowego znajduje odzwierciedlenie w funkcjonowaniu poszczególnych tkanek i narządów, a w konsekwencji całego organizmu człowieka. W dalszej części tekstu przedstawiono zmiany, jakie zachodzą w niektórych tkankach i narządach w miarę starzenia się organizmu.

Starzenie się ośrodkowego układu nerwowego

Mózgowie człowieka w wieku od 20. do 60. roku życia traci każdego roku ok. 0,1% swojej masy i w podobnych granicach zmienia się także jego objętość. Po tym okresie życia obserwuje się znaczny wzrost tempa utraty masy mózgowia, a jego objętość powyżej 70. roku życia spada w granicach 0,3 ÷ 0,5% na rok [9].

Z wiekiem postępuje proces degeneracji neuronów, pogarsza się stan krążenia mózgowego, występują też zaburzenia procesów przekazywania informacji w zakończeniach nerwowych (modyfikacja receptorów, poziomów neuroprzekazników i układów efektorowych postreceptorowych). Następstwem starzenia się mózgu jest pogorszenie funkcji poznawczych, pamięci operacyjnej i szybkości przetwarzania informacji, co powoduje rozwlekłość i dygresyjność. Ważne zmiany obserwowane są w jądrach podstawy mózgu (z wiekiem zmieniają się z powodu nagromadzenia żelaza), które są odpowiedzialne za integrację ruchów [10].

Wspólnym zjawiskiem starzejących się komórek jest akumulacja różnych barwników tłuszczowych. Najczęściej występujący barwnik, gromadzący się wraz z wiekiem to lipofuscyna, która odkłada się w mózgu, zarówno w neuronach, jak i komórkach glejowych, zajmując coraz większą objętość komórki, w szczególności dużych neuronów motorycznych. Gromadzi się ona w lizosomach, które przeciążone lipofuscyną mogą nie być zdolne do pełnienia swoich funkcji fizjologicznych, co może ostatecznie prowadzić do wzrostu stresu oksydacyjnego w neuronach, a w następstwie do ich uszkodzeń [11].

Zmiany w narządzie wzroku związane z wiekiem

Proces starzenia się powoduje zwiotczenie tkanek powiek: skóry, mięśni oraz tkanki łącznej, co w połączeniu z zanikiem tkanki tłuszczowej oczodołu powoduje zmiany w wyglądzie osób w podeszłym wieku w postaci zapadnięcia gałek ocznych oraz zwężenia szpary powiekowej.

² Kwas deoksurybonukleinowy (DNA) składa się z elementów zwanych nukleotydami, zawierających 3 składniki: kwas ortofosforowy(V), pięciowęglowy cukier deoksurybozę oraz zasadę purynową lub pirymidynową. Zasady te łączą się komplementarnie w pary: adenina zawsze łączy się z tyminą, a guanina z cytozyną.

Zaburzeniu ulega funkcja narządu łzowego i to zarówno jego części wydzielniczej, jak i dróg odprowadzających łzy, co stanowi przyczynę pozornie sprzecznych dolegliwości: suchości oczu oraz nadmiernego łzawienia. Pojawiają się zmiany zwyrodnieniowe ciała szklistego, które wiążą się z pojawianiem się w polu widzenia mętów w postaci ciemnych kropeczek, które poruszają się zgodnie z ruchami gałki ocznej [9].

W miarę upływu czasu rogówka traci przezroczystość i światło zaczyna się w niej rozpraszać. Następuje osłabienie ostrości wzroku i widzenie staje się zamazane. Zmienia się także kształt rogówki, która spłaszcza się, zmieniając pole widzenia. Związane z wiekiem zmiany zachodzą również w tęczówce, która staje się mniej elastyczna, zmniejsza się także wielkości źrenicy, co powoduje zmniejszenie dopływu światła do siatkówki i konieczność zapewnienia lepszego oświetlenia do czytania. Soczewka w miarę starzenia się ulega pogrubieniu (powodując utratę zdolności akomodacyjnej oka), a także nabiera żółtawej barwy, co zmniejsza z kolei zdolność do rozróżniania kolorów w zakresie zielony-niebieski-fioletowy [12].

Starzenie się skóry

Starzenie się skóry można podzielić na wewnątrzpochodne (endogenne), które jest uwarunkowane genetycznie oraz zewnątrzpochodne (egzogenne), wynikające głównie ze szkodliwego oddziaływania promieniowania UV [9].

W endogennym starzeniu się skóry powstają zmiany o charakterze zanikowym, które charakteryzuje: cienki naskórek (tzw. pergaminowa skóra osób starszych), wiotkość i wysuszenie, zmarszczki mimiczne oraz utrata elastyczności. Starzeniu ulegają też przydatki skóry – stąd proces siwienia włosów. W egzogennym starzeniu się skóry zmiany mają charakter przerostowy. Występuje pogrubienie naskórka z różnie zaznaczoną hiperkeratozą; skóra jest żółto-brunatna, szorstka, o nierównomiernym zabarwieniu (występują charakterystyczne brunatne plamy melaninowe jako późny objaw zaburzeń w melanogenezie); tworzą się głębokie zmarszczki

i bruzdy, częste jest rozszerzenie i kruchość naczyń włosowatych (tak zwane teleangiektazje), łatwo tworzą się wynaczynienia z naczyń włosowatych (siniaki) [13].

Starzenie się tkanki kostnej

U osób w wieku podeszłym regeneracja tkanki kostnej jest upośledzona na skutek obniżenia aktywności osteoblastów (komórki budujące kość, syntetyzujące m.in. kolagen i uczestniczące w procesie mineralizacji kości). Z wiekiem ulegają przyspieszeniu także procesy starzenia się osteoblastów. Zaburzeniu ulega równowaga między obumieraniem a zastępowaniem komórek kostnych nowymi, co powoduje powolne zmniejszenie się masy kostnej, szczególnie widoczne u kobiet po menopauzie, kiedy to spada poziom estrogenów [14].

Zmiany w komórkach wynikające ze starzenia

Komórki ulegające zarówno starzeniu replikacyjnemu, jak i przyspieszonemu, powiększają się i stają się płaskie. Na fotografii przedstawiono obraz młodych (pasaż 17) i starych (pasaż nr 27) fibroblastów płucnych CCD-8Lu (ATCC® CCL-201™) z mikroskopu świetlnego z odwróconą optyką, gdzie widoczne jest obrzmienie komórek starych.

Zmiana ta obserwowana jest zarówno w przypadku komórek prawidłowych, np. ludzkich komórek mięśni gładkich, fibroblastów, jak i komórek nowotworowych [15]. Następują również zmiany w strukturze jądra komórkowego, w ekspresji genów, przemianach białkowych i innych przemianach metabolicznych zmienia się także odporność na apoptozę (proces zaprogramowanej śmierci komórki) [16]. Starzeniu towarzyszy także wzrost ziarnistości komórek, co związane jest prawdopodobnie ze wzrostem masy lizosomów [17]. W starej komórce wzrasta też aktywność β-galaktozydazy – enzymu katalizującego rozkład laktozy do glukozy i galaktozy, który uznawany jest za jeden z markerów pozwalających uznać komórkę za starą [15].

Badania starzejących się komórek *in vitro*

Wyrazem starzenia się komórek diploidalnych jest ich ograniczony czas przeżywania. Jeśli komórki zużyją część swojego potencjału rozrodczego *in vivo*, to odbije się to na liczbie podwojonej populacji, które są w stanie uzyskać *in vitro*.

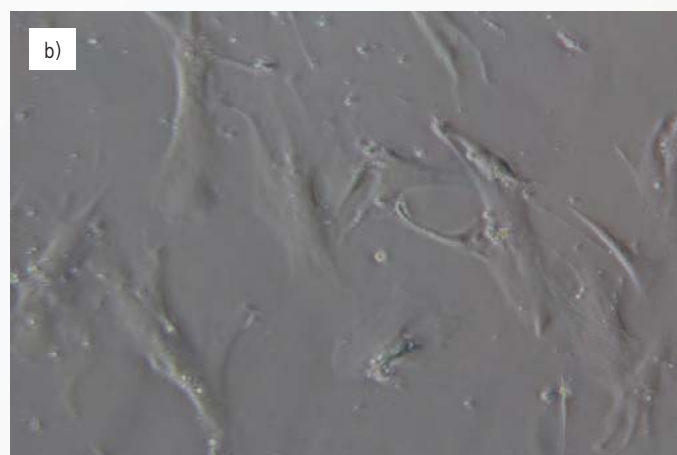
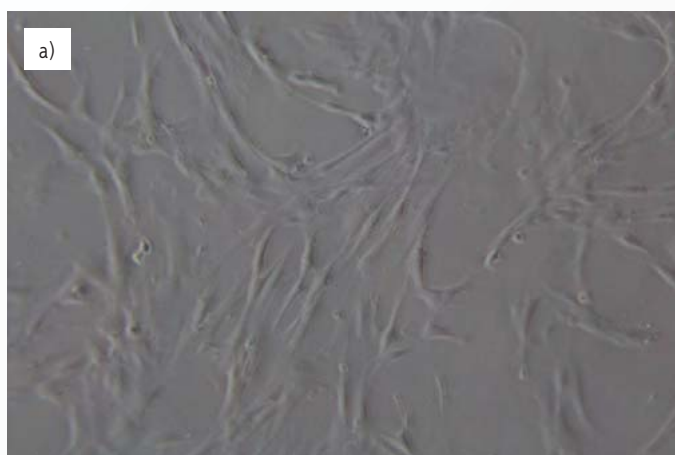
Stwierdzono, że fibroblasty pochodzące od chorych na progerię, zespół Wernera lub zespół Cockayne'a (choroby powodujące przyspieszone starzenie się organizmu) proliferują (namnażają się) w hodowli krócej, niż fibroblasty dobranych pod względem wieku kalendarzowego i płci osób zdrowych [18].

Wiadomo również, że liczba podwojeń populacji, którą mogą osiągnąć komórki diploidalne (zawierające podwójną liczbę chromosomów homologicznych) *in vitro* jest proporcjonalna do maksymalnej długości życia osobników gatunku, od którego przedstawiciele komórki pochodzą. Największą liczbę podwojeń populacji w hodowli osiągają fibroblasty znanych z długowieczności żółwi z wysp Galapagos [18].

W procesie starzenia się ulegają również nasileniu zmiany związane z ustawicznym uszkodzeniem DNA przez endogenne utleniacze, jak np. H₂O₂. W wyniku utleniania tworzy się m.in. 8-oksoguanina (8-oksogua), która jest wycinana z DNA i zastępowana zasadą prawidłową, ale uszkodzenie systemu naprawczego powoduje gromadzenie się jej w DNA. Ponieważ 8-oksogua może tworzyć wiązania wodorowe nie tylko z cytozyną, ale także z adeniną, prowadzi to do występowania mutacji. W hodowlach fibroblastów stwierdzono, że w starzejących się komórkach tworzy się znacznie więcej 8-oksogua niż w komórkach młodych.

Zmiany w komórkach związane ze starzeniem powodują stopniowe zmniejszenie się aktywności komórki i prowadzą do zmniejszenia się potencjalnych możliwości reagowania na czynniki stymulujące, a jednocześnie przestają w nich funkcjonować procesy naprawcze, co rzutuje na ich odpowiedź na działanie ksenobiotyków, tak *in vivo*, jak *in vitro*.

Linie komórkowe uzyskane z normalnych diploidalnych komórek i tkanek mogą być hodo-



Fot. Obraz mikroskopowy (x100) pasażu 17 (a) i 27 (b) fibroblastów płucnych CCD-8Lu (ATCC® CCL-201™)
 Photo. Microscope view (x100) of the passage 17 (a) and 27 (b) of lung fibroblasts CCD-8Lu (ATCC® CCL-201™)

wane tylko przez określony czas. Charakteryzuje je ograniczona liczba pokoleń (tzw. okres przeżywania, ang. *life-span*), czyli możliwa jest tylko określona liczba pasaży, co ogranicza możliwość analizy oddziaływania na nie czynników niebezpiecznych. Starzejące się komórki mogą być wprowadzicie utrzymywane przy życiu przez długi okres, ale nie będą podlegały indukcji do dzielenia się przez normalne bodźce mitogenne.

Wiadomo też, że komórki starzejące się mogą wykazywać odmienne właściwości i inną reaktywność na ksenobiotyki niż komórki młode. W badaniach stilbenów (resweratrolu i jego analogów) prowadzonych na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu stwierdzono np., że 3,3',5,5'-tetrahydroksy-trans-stilben pobudzał biogenezę mitochondriów w komórkach młodych, a obniżał w starych. W badaniach Junga i wsp. [19] nad uszkodzeniem białek komórkowych pod wpływem stresu oksydacyjnego zaobserwowano, że starzejące się komórki w porównaniu z komórkami młodymi zawierają mniej lizosomów niezawierających złogów nierozpuszczalnego materiału określanego jako lipofuscylna. Jej składowymi są m.in. związki zawierające retinoidy o silnych właściwościach fotouwrażliwiających, przyczyniających się do nasilania i propagacji stresu oksydacyjnego.

Erac i wsp. [20], badając kolejne pasażę embrionalnych komórek mięśni gładkich aorty szczura A7r5, zaobserwowali istotnie wolniejszą proliferację komórek po 23. pasażu w porównaniu z pasażem 18., a ponadto statystycznie istotne zmiany pomiędzy tymi pasażami w regulacji poziomu wewnątrzkomórkowego wapnia.

Griffiths i wsp. [21] opisują zmiany fenotypu multipotencjalnych mezenchymalnych komórek macierzystych zrębu (MSC) w kolejnych pasażach. Komórki wczesnego- i środkowego pasażu (pasaż 4-9) charakteryzowały się typową morfologią fibroblastów, zaś późniejsze (10-15) były bardziej spłaszczone i rozciągnięte. Badacze ci stwierdzili ponadto, że pod wpływem lizatu płytek krwi, działającego jako promotor wzrostu komórek, w kolejnych pasażach starzejących się MSC, zmienia się fenotyp komórek i ich zdolność proliferacyjna. Lizat może osłabiać starzenie się MSC (rozpoczynające się po 5 pasażu), a nawet „odmłodzić” starzejące się MSC *in vitro*. Wskazuje to, że starzenie się komórek może być modyfikowane pod wpływem substancji dodawanych do hodowli.

Badania nad indukcją starzenia się komórek prowadzone są obecnie także w poszukiwaniu celowanej terapii przeciwnowotworowej. Massaoka i wsp. [22] stwierdzili, że indukcja starzenia się ludzkich komórek czerniaka sprzyja aktywności przeciwnowotworowej.

Aktualnym wyzwaniem są również badania mające na celu zwiększenie możliwości stosowania oraz niezawodności biomarkerów, które identyfikują starzejące się komórki, a także weryfikację ich *in vivo* w procesie starzenia oraz chorobach związanych z wiekiem, takich jak

rak, choroby sercowo-naczyniowe i choroby neurodegeneracyjne [23].

Dotyychczasowe wyniki badań *in vitro* na komórkach różnego wieku wskazują na potrzebę prowadzenia badań nad komórkami starzejącymi się oraz porównywania wyników uzyskiwanych na komórkach kolejnych numerów pasaży, zwłaszcza że jednocześnie podkreśla się, iż starzenie się komórek w hodowli może być odzwierciedleniem starzenia się populacji komórkowych *in vivo* [24].

Podsumowanie

Zmiany w komórkach związane ze starzeniem powodują stopniowe zmniejszenie się aktywności komórek i prowadzą do zmniejszenia się potencjalnych możliwości reagowania na czynniki stymulujące. Jednocześnie przestają w nich funkcjonować procesy naprawcze, co rzutuje na ich odpowiedź na działanie ksenobiotyków, tak *in vitro*, jak *in vivo*.

Zmiany zachodzące w poszczególnych komórkach organizmu znajdują odzwierciedlenie w funkcjonowaniu tkanek, narządów i wreszcie całego organizmu człowieka (pracownika).

Ze względu na zmienioną percepcję zagrożeń i związanego z nimi ryzyka zawodowego, a także zmniejszoną wydolność i sprawność fizyczną, większe trudności adaptacyjne do zmiennych warunków pracy oraz problemy zdrowotne nasilające się z wiekiem, seniorzy stanowią grupę pracowników szczególnie narażonych na zagrożenia występujące na stanowisku pracy.

Z tego powodu konieczne jest uwzględnienie w rozpatrywaniu zagrożeń występujących w środowisku pracy specyfiki bardziej zaawansowanego wieku oraz zapewnienie bezpieczeństwa i ochrony zdrowia pracowników starszych z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z wieku, co pozwoli przedłużyć okres ich aktywności zawodowej i społecznego funkcjonowania.

Ważnym krokiem zmierzającym do tego celu jest także poszerzenie zakresu badań naukowych w zakresie bezpieczeństwa i higieny pracy o badania starzejących się organizmów. Podejmowanie tych tematów jest szczególnie istotne obecnie ze względu na podwyższenie wieku emerytalnego w Polsce oraz starzenie się naszego społeczeństwa.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Świętoniowska J. *Starzenie się społeczeństwa europejskiego w kontekście kryzysu światowego. Czy UE nadal ma szansę stać się najbardziej konkurencyjną gospodarką światową?* „Zeszyty Naukowe Zakładu Europeistyki Wyższej Szkoły Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie” 2009, 3(11), 86-105
- [2] Dragan A. *Starzenie się społeczeństwa polskiego i jego skutki*. Opracowanie tematyczne OT-601. Kancelaria Senatu, Warszawa 2011
- [3] Strzyżewski K., Maria Pioruńska-Stolzmann M. *Historia wolnorodnikowej teorii starzenia się*. „Nowiny Lekarskie” 2007, 76, 2:193-194
- [4] Moskalewski S. Śmiertelne i nieśmiertelne komórki w hodowli poza ustrojem. „Pauza Akademicka”. Tygodnik Polskiej Akademii Umiejętności 2010, 69

[5] de Jesus B.B., Blasco M.A.: *Assessing cell and organ senescence biomarkers*. „Circulation Research.” 2012, 111:97-109

[6] Bielak-Żmijewska A., Grabowska W., Przybylska D. *Rola starzenia komórkowego w starzeniu organizmu i chorobach związanych z wiekiem*. „Postępy Biochemii” 2014, 60, 2: 147-160

[7] Hug N., Lingner J. *Telomere length homeostasis*. „Chromosoma” 2006, 115:413-425

[8] Dreła N. *Immunologiczna teoria starzenia*. „Postępy Biochemii” 2014, 60, 2:221-232

[9] Marchewka A., Dąbrowski Z., Żołądź J.A. *Fizjologia starzenia się. Profilaktyka i rehabilitacja*. PWN, Warszawa 2013

[10] Piesiak W. *Genetyka starzenia się mózgu. Neurokognitywistyka w patologii i zdrowiu*. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie 2011-2013

[11] Firląg M., Ostaszewski P., Bałasińska B. *Mechanizmy starzenia się ośrodkowego układu nerwowego u zwierząt*. „Życie Weterynaryjne” 2014, 89, 1:40-46

[12] Medina J.J. *Zegar życia. Dlaczego się starzejemy? Czy można cofnąć czas?* Prószyński i S-ka, 2001

[13] *Starzenie fizjologiczne a fotostarzenie się skóry*, <http://www.pkik24.pl/uroda/starzenie-fizjologiczne-a-fotostarzenie-sie-skory>

[14] Włodarski K. H., Włodarski P.K., Ryszard Galus R.: *Komórki osteogenne w przebiegu starzenia się. Przegląd informacji*. „Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja” 2007, 1(6), Vol. 9:63-67

[15] Alster O., Korwek Z. *Znaczniki starzenia komórkowego*. „Postępy Biochemii” 2014, 60 2:38-146

[16] Correia-Melo C., Hewitt G., Passos J.F. *Telomeres, oxidative stress and inflammatory factors: partners in cellular senescence?* „Longev Healthspan” 2014, 3:1-9

[17] Lee B.Y., Han J.A., Im J.S., Morrone A., Johng K., Goodwin E.C., Klejfer W.J., DiMaio D., Hwang E.S. *Senescence-associated beta-galactosidase is lysosomal beta-galactosidase*. „Aging Cell” 2006, 5:187-195

[18] Kawiak J. (red.) *Podstawy cytofizjologii*. Wyd. 5., PWN 1998

[19] Jung T., Höhn A., Catalgol B., Grune T. *Age-related differences in oxidative protein-damage in young and senescent fibroblasts*. „Archives of Biochemistry and Biophysics”, 2009, 483:127-135

[20] Erac Y., Sell C., Filik P., Tosun M. *Effects of passage number on proliferation and store-operated calcium entry in A7r5 vascular smooth muscle cells*. „Journal of Pharmacological and Toxicological Methods”. „Journal of Pharmacological and Toxicological Methods”, 2014; 70(1):1-5

[21] Griffiths S., Baraniak P.R., Copland I. B., Robert M. Nerem R.M. & Mcdevitt T.C. *Human platelet lysate stimulates high-passage and senescent human multipotent mesenchymal stromal cell growth and rejuvenation in vitro*. „Cytotherapy”, 2013, 15:1469-1483

[22] Massaoka M.H., Matsuo A. L., Figueiredo C.R., Girola N., Faria C. F., Azevedo R.A., Travassos L. R. *A novel cell-penetrating peptide derived from WT1 enhances p53 activity, induces cell senescence and displays antimelanoma activity in xeno- and syngeneic systems*. FEBS Open Bio, 2014, 4, 153-161

[23] Sikora E., Arendt T., Bennett M., Narita M. *Impact of cellular senescence signature on ageing research*. „Ageing Research Reviews” 2011, 10:146-152

[24] Olejnik A. *Podstawy hodowli komórek zwierzęcych*. Politechnika Łódzka, Łódź 2009

Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.