

Molekularne mechanizmy starzenia się skóry w okresie menopauzy

Molecular mechanisms of skin ageing during menopause

WSTĘP

Skóra jest największym organem człowieka oraz jednocześnie pierwszą barierą chroniącą narządy wewnętrzne przed działaniem środowiska zewnętrznego. Składa się z naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej [1]. Naskórek to najbardziej zewnętrzna warstwa skóry, która dzięki zwartej budowie sprzyja zapobieganiu utracie wody ze skóry oraz chroni organizm przed przedostaniem się substancji i mikroorganizmów z zewnątrz [2]. W związku z tym, że skóra stanowi najbardziej zewnętrzną część ludzkiego organizmu, jest jednocześnie odpowiedzialna za łączenie i oddzielanie elementów struktury od otoczenia. Na jej obszarze dochodzi do wymiany materii, energii oraz informacji i jest największym polem kontaktu ze środowiskiem. Zajmuje się regulacją poziomu wzajemnej integracji w warunkach fizjologicznych, chroniąc jednocześnie organizm przed nadmiernym wpływem otoczenia [3]. Skóra bierze także udział w procesach metabolicznych, immunologicznych, termoregulacyjnych oraz w utrzymaniu równowagi wodno-elektrolitowej [4].

Skóra i jej przydatki pełnią określone funkcje, które można podzielić na bierne lub aktywne. Podstawowe bierne zadania skóry to ochrona przed uciskiem, tarciem, uderzeniem, działaniem substancji chemicznych, zabezpieczenie przed zimnem, ciepłem oraz promieniowaniem, a także przed wnikaniem drobnoustrojów. Do aktywnych jej funkcji zaliczamy: wchłanianie substancji czynnych, regulowanie krążenia krwi i termoregulację, obronę przed mikroorganizmami, które przedostały się do skóry, odbieranie bodźców ucisku, drgań, bólu oraz temperatury, wytwarzanie płaszczu lipidowego, wydzielanie potu w celu chłodzenia [5]. Istnieje bardzo wiele czynników, które osłabiają barierę ochronną skóry, a ich źródło może być egzogenne albo endogenne. Czynniki te mogą oddziaływać na najwyższe warstwy powłok skórnych powodując osłabienie ich struktur wewnętrznych, mogą też prowadzić do wtórnego zniszczenia płaszczu znajdującego się na powierzchni skóry.

Amelia Lizak
Izabela Załęska
Aleksandra Matuła
Monika Wilk
Zakład Kosmetologii
Profesjonalnej
Katedra Kosmetologii
Wydział Rehabilitacji
Ruchowej
Akademia Wychowania
Fizycznego im. Bronisława
Czecha w Krakowie
Aleja Jana Pawła II 78
31-571 Kraków
E: lizakamelia@gmail.com
M: +48 506 446 013

»» 230

STRESZCZENIE

Starzenie się skóry to proces naturalny, który postępuje wraz z wiekiem. Obejmuje zmiany zachodzące w organizmie, takie jak: zmniejszenie biologicznej aktywności komórek, utratę zdolności adaptacyjnych ustroju oraz spowolnienie procesów regeneracyjnych i odporności na stres środowiskowy. Na widoczne zmiany występujące w skórze nakładają się dwa procesy: starzenie związane z czynnikami zewnątrzpochodnymi (foto-starzenie) oraz czynnikami wewnątrzpochodnymi (współzależne z wiekiem (chronostarzenie).

Celem pracy było ukazanie molekularnych procesów starzenia się skóry zachodzących w okresie menopauzy, w oparciu o dostępną literaturę. Są one bardzo złożone i różnorodne.

Odkrywanie mechanizmów starzenia i szeroko rozumiana profilaktyka pozwalają na opracowanie skutecznych metod opóźniających niekorzystne procesy zachodzące w organizmie kobiet w okresie menopauzy.

Słowa kluczowe: starzenie skóry, menopauza, wolne rodniki, promieniowanie UV

ABSTRACT

Skin ageing is a natural process that proceeds with age. The changes that take place in the organism might be as follows: diminishing biological activity of cells, the loss of adaptive qualities of the system and the decrease in regenerative processes and resistance to environmental stress. Two processes overlap when it comes to visible changes appearing in the skin: ageing connected with external factors (photoageing) and ageing due to internal factors interrelated with age (chrono-ageing).

The aim of this paper was to show molecular processes of skin ageing during menopause based on available literature. They are very complex and diverse.

Research on mechanism of ageing as well as broadly understood methods of prevention allow the development of efficient methods of delaying negative processes in women during menopause.

Keywords: skin ageing, menopause, free radicals, UV radiation

otrzymano / received

15.01.2019

poprawiono / corrected

04.02.2019

zaakceptowano / accepted

28.02.2019

CZYNNIKI WEWNĄTRZ I ZEWNĄTRZPOCHODNE ZABURZAJĄCE INTEGRALNOŚĆ SKÓRY

Do czynników wewnątrzpochodnych, które działają niekorzystnie na barierę ochronną skóry zaliczane są: wiek – czyli endogenne starzenie się skóry; odwodnienie organizmu, które jest wynikiem np. stanów gorączkowych, obniżonej podaży wody, leków moczopędnych, trwających długo biegunek oraz wymiotów; zaburzenia stanu odżywienia wynikające z niedostatecznej ilości dostarczanych składników mineralnych, hipalbuminemii lub awitaminozy; choroby układu krążenia – przewlekła niewydolność żylna, miażdżyca naczyń obwodowych, choroby ogólnoustrojowe i wyniszczające np. stany nowotworowe, metaboliczne, endokrynne (cukrzyca, niedoczynność tarczycy), choroby układu nerwowego; stany przebiegające z zaburzonym wydzieleniem potu oraz łoju np. suchy łupież oraz dysplazja endodermalna; leki stosowane ogólnie, takie jak: steroidy, immunosupresyjne, uspokajające i psychotropowe; długotrwałe unieruchomienie czy też ograniczenie zakresu ruchu, które zmusza do przebywania przez dłuższy czas w jednej pozycji; zaburzenia czucia bólu; stany neurologiczne, sedacja i analgeza [6].

Do zewnątrzpochodnych przyczyn zaburzających integralność skóry należą: długotrwałe działanie wilgoci (np. woda, pot, kał, mocz, wydzielina z rany); działanie sił mechanicznych takich jak nacisk powierzchniowy, tarcie, siły poprzeczne tnące, uraz (w wyniku działania sił dynamicznych); miejscowe stosowanie środków do pielęgnacji skóry, jak mydła o wysokim pH (>7), maści, kremy, detergenty; leki stosowane ogólnie: przeciwpalne, immunosupresyjne, steroidy, jak również te stosowane miejscowo: antybiotyki, antyseptyki, steroidy, retinoidy, nadmanganian potasu i inne; czynniki klimatyczne oraz środowiskowe, np. przewlekłe działanie promieni UV, światło jarzeniowe, klimatyzacja, wiatr, zbyt wysoka lub niska temperatura; środki takie jak dezodoranty; czynniki zawodowe, infekcyjne, narażenie na substancje toksyczne oraz alergizujące; uwarunkowania socjalne oraz ekonomiczne, z którymi wiąże się poziom opieki, w tym higiena skóry [7].

W skórze starzejącej się, zarówno pod wpływem czynników egzogennych, jak i endogennych, dochodzi do szeregu zmian morfologicznych, między innymi do powstawania zmarszczek, bruzd, teleangiektazji oraz zmian barwnikowych. Do czynników zewnętrznych głównie oddziałujących na skórę należą wymienione już czynniki środowiskowe, wśród nich: promieniowanie słoneczne, uszkodzenia fizyczne i chemiczne, infekcje, sposób odżywiania, palenie papierosów oraz stosowanie innych używek. Wśród czynników wewnętrznych znaczącą rolę odgrywają: stan hormonalny organizmu oraz indywidualne predyspozycje genetyczne determinujące szybkość starzenia się [8]. Z biegiem czasu połączenie skórno-naskórkowe staje się bardziej płaskie i naskórek otrzymuje mniej składników odżywczych. Proliferacja i różnicowanie keratynocytów zachodzą wolniej, tak jak odnawianie się komórek, co jest skutkiem zmniejszonej zdolności samoregeneracji skóry. Produkcja włókien kolagenowych, elastyny, kwasu hialuronowego

i cząsteczek adhezyjnych wyraźnie spada. Warstwa rogowa ulega dekonstrukcji i traci swoją spójność. W rezultacie funkcja skóry jako bariery ochronnej staje się mniej efektywna i następuje jej odwodnienie. Skóra staje się wówczas cieńsza, mniej elastyczna i mniej giętka [9].

PROCESY STARZENIA SIĘ SKÓRY

Organizm ulega stopniowemu starzeniu, które jest nieuniknione, w pełni naturalne i biologiczne. Na proces ten składa się zespół postępujących w czasie zmian, polegających na zmniejszeniu biologicznej aktywności komórek organizmu, spowolnieniu procesów regeneracyjnych, obniżeniu odporności i reakcji na stres środowiskowy. Dochodzi do obniżenia właściwości adaptacyjnych organizmu, znajdujących się pod kontrolą czynników genetycznych [10].

Na zmiany zachodzące w skórze wpływają jednocześnie dwa procesy:

- proces starzenia się skóry związany z mechanizmami wrodzonymi – wewnątrzpochodne starzenie się skóry;
- proces starzenia się skóry związany z oddziaływaniem środowiska zewnętrznego – głównie jest to fotostarzenie.

Ponieważ skóra jest bezpośrednio narażona na destrukcyjne działanie czynników zewnętrznych, ulega zazwyczaj starzeniu szybciej niż pozostałe narządy naszego ciała, a efekt tego procesu jest bardziej widoczny [11].

RODZAJE STARZENIA SIĘ SKÓRY

W literaturze, w zależności od przyczyny, wyróżnia się kilka typów starzenia się skóry:

- starzenie wewnątrzpochodne:
 - związane z wiekiem (chronologiczne),
 - hormonalne (andropauzalne i menopauzalne),
- starzenie mimiczne (miostarzenie), czyli starzenie związane z mimiką,
- starzenie zewnątrzpochodne, powstające pod wpływem czynników zewnętrznych:
 - nadmierną ekspozycją na promieniowanie UV – fotostarzenie,
 - nikotyną – tzw. „skóra palacza” [12].

Zmiany zachodzące pod wpływem wymienionych wcześniej czynników obserwowane są w każdej z warstw: naskórku, skórze właściwej i tkance podskórnej. Z wiekiem nie tylko zmienia się struktura skóry, ale dochodzi również do zaburzeń jej funkcji. Pojawiają się zmarszczki, utrata elastyczności, odbarwienia i przebarwienia. Do najczęstszych manifestacji starzenia skóry zalicza się plamy soczewicowate, brodawki łojotokowe i rógowacenie słoneczne [13]. Pomimo, że istnieje podział i możliwość scharakteryzowania poszczególnych typów starzenia, nakładają się one i nie zawsze są jasne do różnicowania – bowiem mają wspólne mechanizmy molekularne, biochemiczne i biologiczne [14].

Skóra podlegająca procesom starzenia staje się cienka, szara, źle odżywna oraz mało elastyczna. Do obszarów, w których skutki tych procesów są najbardziej widoczne, zalicza się twarz, szyję, dekolt, grzbiety dłoni i przedramiona. Najbardziej charakterystycznym objawem starzenia się skóry są zmarszczki. W zależności od głębokości mogą być powierzchowne lub głębokie. Występują one wokół oczodołów, na czole (jako poziome lub pionowe bruzdy), na policzkach, dolnej części twarzy i szyi. Z upływem lat pojawia się również wzrastające pogorszenie zarysowania oraz sukcesywnego opadania owalu twarzy, które jest związane także z działaniem sił grawitacji oraz nieprawidłowościami w obrębie struktury włókien elastycznych, kolagenowych, retikuliny tkanki podskórnej i skóry właściwej [15]. Dodatkowo zanik podściółki tłuszczowej powoduje zapadanie się policzków poprzez luki w uzębieniu, które powodują również zmiany w proporcjach twarzy. Ciągła praca mięśnia okrężnego ust przyczynia się do powstawania zmarszczek zwanych kodem kreskowym. Skóra nad górną wargą staje się mniej elastyczna i obserwuje się jej nadmiar w tej okolicy. Innym objawem starzenia się skóry jest jej suchość, która może pojawić się w każdym wieku. Dotyka jednak najczęściej osoby starsze. W procesie starzenia się skóry może pojawić się jej niedokrwienie, co przejawia się bladocią skóry. Pod wpływem zaburzenia procesu melanogenezy, a także zmian w układzie naczyniowym skóry, gdzie mogą pojawić się liczne teleangiektazje, przebarwienia oraz odbarwienia (w bardziej zaawansowanym stadium starzenia skóry mogą występować zaburzenia rogowacenia), może dojść do utworzenia się świądu starczego lub łojotoku [16].

PATOMECHANIZM STARZENIA SIĘ SKÓRY ZWIĄZANY Z WIEKIEM

Na skórze, która jest największym organem ludzkim, widoczne bywają zmiany patologiczne związane ze schorzeniami narządów wewnętrznych, dodatkowo jako pokrywa ciała wystawiona jest w największym stopniu na oddziaływanie czynników środowiskowych. Do oceny ogólnej kondycji zdrowotnej człowieka w dużej mierze przyczynia się wygląd skóry, na który składa się jej koloryt, stan nawilżenia i natłuszczenia, występowanie ewentualnych zmian skórnych [17].

Chronologiczne starzenie się organizmu jest związane z fizjologią i wiąże się z upływem czasu, z nieuchronnie bijącym zegarem biologicznym. Proces starzenia rozpoczyna się w niewidoczny sposób, około 25–30 roku życia. Ma on indywidualny przebieg i charakter, często niezgodny z wiekiem metrykalnym. Istnieje wiele teorii i hipotez dotyczących przyczyn i mechanizmów tego zjawiska, które współwystępują i wiążą się ze sobą [18].

Na proces starzenia się skóry wpływają czynniki:

- genetyczne;
- wewnętrzne – wynikające z zaburzeń regulacji hormonalnej, niewłaściwego odżywiania, niedoboru witamin, niekontrolowanej mimiki twarzy wynikającej m.in. ze stresu, niedostatecznej aktywności fizycznej czy też małej ilości snu w ciągu doby;
- zewnętrzne – związane przede wszystkim z promieniowaniem UV podczas zbyt częstego opalania się na słońcu lub w solarium, paleniem papierosów, skażeniem środowiska, a także nieprawidłową pielęgnacją skóry [19].

Procesowi starzenia podlega cały organizm, jednak skutki tego działania są w szczególności zauważalne na skórze, a ich ukrycie jest niełatwe i często powoduje obniżenie jakości życia. Oprócz upływu czasu, starzenie się skóry zależy również od wpływu czynników zewnętrznych, które na nią oddziałują. Ich działanie upośledza, a także ogranicza wiele funkcji skóry [20].

Menopauza

Określenie menopauza wywodzi się z języka greckiego i pochodzi od dwóch terminów: *men* – miesiąc oraz *pausis* – zakończenie. Termin ten oznacza koniec cykli owulacyjnych [21]. Jest to naturalny etap w życiu kobiety, występuje między 45 a 50 rokiem życia, kobiety zauważają wtedy zmiany w funkcjonowaniu swojego organizmu. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), menopauza jest to utrzymujący się od ponad roku brak miesiączki, spowodowany trwałą niedoczynnością jajników. Menopauza związana jest ze stopniowym i nieodwracalnym wygasaniem funkcji hormonalnej jajników w następstwie zanikania układu oddziaływania hormonalnego pomiędzy podwzgórzem, przysadką i jajnikami. Wiek kobiety, w którym występuje menopauza, jest przede wszystkim uwarunkowany genetycznie. Nie potwierdziły się wcześniejsze doniesienia, że zależy on od wieku wystąpienia pierwszej miesiączki, liczby ciąż czy stosowania antykoncepcji doustnej. Nie zależy także od rasy, statusu socjoekonomicznego, wzrostu i wagi kobiety [22]. W okresie tym, jako rezultat stopniowego zanikania wrażliwości jajników na stymulację przysadkową, dochodzi do znacznego wzrostu stężenia gonadotropin oraz spadku stężenia estrogenów. Pojawiające się w tym okresie zmiany hormonalne skutkują wieloma objawami klinicznymi i zaburzeniami metabolicznymi takimi jak: uczucie gorąca, napadowy rumień twarzy, zaburzenia nastroju (depresja, zaburzenia snu) i zmiany zanikowe w tkankach estrogenozależnych. Niedobór estrogenów jest również powodem pojawienia się w tym okresie u kobiet wielu niekorzystnych zmian w obrębie skóry i jej przydatków [23].

Menopauzę dzieli się na podokresy: premenopauzę, perimenopauzę, właściwą menopauzę, okres pomenopauzalny. Premenopauza rozpoczyna się około 40. roku życia. W tym okresie charakterystyczny jest wzrost stężenia hormonów gonadotropowych w surowicy. Innych zmian zasadniczo nie obserwuje się. Perimenopauza charakteryzuje się obniżeniem stężenia estrogenów i progesteronu. Okres pomenopauzalny charakteryzuje wzrost stężenia hormonów gonadotropowych: hormonu folikulotropowego i luteinizującego. Powodem tego jest zaburzenie sprzężenia zwrotnego na osi podwzgórze – przysadka – jajniki. Stężenie progesteronu i estrogenów jest niskie. W wyniku obwodowej aromatyzacji androstendionu zwiększa się stężenie estronu, a stężenie estradiolu maleje. Jajniki ciągle są zdolne do produkcji, lecz jego synteza jest znacznie mniejsza w porównaniu z okresem przedmenopauzalnym. Często stężenie testosteronu wytwarzanego przez komórki zrębu jajników nie zmienia się. Dopiero kilka lat po przebytej menopauzie stopniowo maleje. W okresie okołomenopauzalnym maleje również stężenie dehydroepiandrosteronu [24].

Zmiany skórne związane z menopauzą

Fizjologiczne starzenie się skóry przyspiesza w okresie menopauzy. Na poziomie komórkowym mamy do czynienia z osłabieniem proliferacji keratynocytów, dominującym działaniem procesów zanikowych nad regeneracją, a także nasileniem się zmian zwyrodnieniowych w tkankach. Na niekorzystne zmiany wynikające z niedoboru estrogenów podatne są głównie tkanki bogate w receptory dla tych hormonów, czyli nabłonek narządów moczowo-płciowych (sromu, pochwy oraz dróg moczowych), a także skóra, w szczególności twarz [25]. Od momentu rozpoczęcia okresu menopauzy, liczba włókien kolagenowych i sprężystych gwałtownie się obniża, występuje wtedy również redukcja tkanki tłuszczowej. Czynniki te przyczyniają się do wiotkości oraz obwisania warg sromowych większych, co powoduje, że mniejsze wargi sromowe stają się mniej widoczne. Niedobór estrogenów destabilizuje podziały komórkowe i dojrzewanie keratynocytów wpływając tym samym na ściemnienie naskórka, który pokrywa narządy płciowe. Z racji tego, że pochwa traci swoją elastyczność, skraca się i zwęża, robi się dużo bardziej wrażliwa, przez co z łatwością ulega podrażnieniu [26].

Wśród licznie występujących zaburzeń okresu menopauzy często pojawia się napadowy rumień twarzy, który ukazuje się również na szyi i dekolcie. Zmiany rumieniowe mogą być także następstwem rozwoju trądziku różowatego. Podczas okresu menopauzy pojawić się również może nadmierne rogowacenie naskórka okolicy podeszwowej, a także na dłoniowej powierzchni rąk. Wspomnianym dolegliwościom towarzyszą pocenie się, napady gorąca, częstoskurcz oraz niepokój. Wpływ hipoestrogenizmu w okresie menopauzy na poszczególne właściwości strukturalne naskórka to ścięczenie skóry związane ze spadkiem kolagenu (spowolnienie podziałów komórkowych). Zmniejszeniu ulega głównie

zawartość hydroksyproliny w kolagenie typu I. Obniża się również ilość niedojrzałych wiązań krzyżowych, a z czasem dochodzi do obniżenia liczby wysoce higroskopijnych glikozaminoglikanów, co prowadzi do słabszego uwodnienia skóry. Występuje zmniejszenie przylegania komórek warstwy rogowej i spłaszczenie granicy naskórkowo-skrónej, z osłabieniem wymiany składników odżywczych i metabolitów pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą. Skutkiem zmian dokonujących się w skórze właściwej jest m.in. zmniejszenie ilości fibroblastów i mastocytów, spadek zawartości kolagenu i uszkodzenie włókien sprężystych, ograniczenie przepływu włosniczki, rozszerzenie naczyń warstwy brodawkowej, zmniejszenie rozmiarów i czynności sekrecyjnej przydatków skóry, objawiające się zredukowaną ilością wytwarzanego łoju i potu. Najczęściej pojawiające się zmiany uogólnione u kobiet w okresie menopauzy, to hirsutyzm występujący na twarzy, zmiany właściwości skóry takie jak suchość, wiotkość, ścięczenie. W tym okresie obserwowane mogą być też łysienie rozlane, czołowe i bliznowaciejące, zmiany w obrębie jamy ustnej: zanik błony śluzowej, dyskomfort, periodontitis [27].

WPŁYW ESTROGENÓW NA SKÓRĘ

Prawidłowy wygląd i funkcjonowanie skóry zależy od wielu różnorodnych czynników, wśród których jako najważniejsze wymienia się wpływ hormonów. Silny wpływ na skórę, jak również na procesy biologiczne w niej przebiegające wywierają estrogeny syntetyzowane w komórkach ziarnistych pęcherzyków jajnikowych. Niewielka ilość estrogenów jest również wydzielana przez korę nadnerczy. Działają one głównie przez receptory dla steroidów płciowych, w mniejszym stopniu przez błonową drogę wiązania z komórką docelową [28].

Skóra, jako narząd hormonozależny, podlega ciągłemu wpływowi hormonów, głównie płciowych, za pośrednictwem odpowiednich receptorów. Receptory α i β różnią się ekspresją oraz rozmieszczeniem. Ich liczba waha się w zależności od płci i okolicy ciała. Największe nagromadzenie receptorów znajduje się w miejscach estrogenozależnych, takich jak: twarz, narządy płciowe i kończyny dolne, natomiast mniejsza ilość w tkance mózgowej, gruczołach piersiowych, kościach, układzie sercowo-naczyniowym oraz w układzie moczowo-płciowym [29]. Kobiety posiadają dużo więcej receptorów niż mężczyźni. Estrogeny powstają w tradycyjnym szlaku reakcji syntezy, aromatyzacji androgenów katalizowanej przez odpowiednie enzymy. Synteza taka ma miejsce w narządach układu płciowego. Dodatkowym źródłem hormonów są tkanki pozagonadalne, posiadające możliwość aromatyzacji androgenów do estrogenów. Do estrogenów zalicza się estron, estradiol, estriol [30]. Różnią się one ułożeniem grup hydroksylowych i siłą działania. Najbardziej aktywny jest estradiol. Estron i estriol są zaliczane do słabych estrogenów [31]. Efekt działania obu typów receptorów na konkretne tkanki czy narządy zależy od interakcji pomiędzy nimi. Ich działanie, czyli ekspresja w tkankach, nie równoważy się czynnościowo. Receptor β dominuje

w skórze. Jest on obecny w keratynocytach oraz komórkach skóry właściwej. Nie stwierdzono receptora α w komórkach naskórka, występuje on natomiast w makrofagach i fibroblastach. Receptory estrogenowe są obecne w komórkach dendrytycznych, komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, a także w melanocytach [32].

Istotną rolę w procesie syntezy estrogenów pełnią enzymy. Aromataza obecna w fibroblastach, adipocytach, mieszkach włosowych i gruczołach łojowych zmienia estron w estradiol. Pod wpływem zmniejszonej ilości estrogenów, w obrębie naskórka dochodzi do spowolnienia aktywności podziałów komórkowych, znacznego ścięczenia wszystkich jego warstw, a nawet do zaniku (atrofii). Powodem tego jest spadek produkcji cytokin w komórkach naskórka. Cytokiny hamują apoptozę keratynocytów, więc ich obniżony poziom wpływa na nasilenie proliferacji. Estrogeny stymulują prawidłową adhezję komórek naskórka przez receptor, wpływają na nasilenie metabolizmu markerów i ich wytwarzanie oraz na powstawanie ziarnistości keratohialinowych. Estrogeny hamują syntezę interleukiny i czynnika martwicy nowotworowej, przez co osłabiają zdolność komórek Langerhansa do prezentacji antygenów. Włókna kotwiczące komórek naskórka zbudowane są z kolagenu typu VII. Jest on syntetyzowany przez fibroblasty skóry właściwej. Estrogeny wpływają na połączenie skórno-naskórkowe poprzez interakcje tych włókien z błoną podstawną. Włókienka kotwiczące zapewniają prawidłową kohezję pomiędzy skórą właściwą a naskórkiem. Dzięki temu możliwa jest prawidłowa wymiana substancji odżywczych pomiędzy tymi dwoma warstwami [33]. Znacznej redukcji ulega też tkanka podskórna. Zaburzony na poziomie skóry właściwej proces syntezy kolagenu i włókien elastycznych objawia się spadkiem napięcia skóry, prowadzącym do atonii. Estrogeny poprzez pobudzający wpływ na keratynocyty i makrofagi przyczyniają się do repitalizacji szybszego ziarninowania oraz odbudowę nerwów wokół zranienia (udział w procesie gojenia). Synteza lipidów, glikozaminoglikanów, proteoglikanów i kwasu hialuronowego ulega zmniejszeniu. Następuje spadek produkcji kolagenu, lipidów naskórkowych (głównie ceramidów) przez fibroblasty, czego konsekwencją jest zmniejszenie jędrności i gęstości skóry oraz nawilżenia [34].

WOLNE RODNIKI JAKO SPRAWCA STARZENIA SIĘ SKÓRY

Tlen jest pierwiastkiem niezbędnym komórkom organizmów tlenowych do szeregu reakcji enzymatycznych, w wyniku których substancje organiczne utleniają się ostatecznie do dwutlenku węgla i wody, z uwolnieniem energii niezbędnej do przeprowadzania licznych procesów metabolicznych. Jest to reakcja znana jako oddychanie komórkowe. Z drugiej strony tlen jest dla komórek w pewnym stopniu związkiem toksycznym – wolne rodniki, powstające jako produkty uboczne reakcji tlenowych, uszkadzają składniki komórkowe [35].

Głównymi czynnikami przyspieszającymi endogenne starzenie się skóry są oksydacyjne uszkodzenia DNA powodowane przez wolne rodniki [36].

Hipoteza, którą wysunął w 1956 roku Amerykanin Denham Harman głosi, że te bardzo reaktywne chemicznie cząsteczki, powstające w żywych komórkach, mają toksyczny wpływ na różne składniki komórkowe. W wyniku niespecyficznego reakcji indukują ich uszkodzenia oksydacyjne, których akumulacja skutkuje upośledzeniem funkcji fizjologicznych komórek oraz tkanek, co prowadzi do rozwoju procesu starzenia i wystąpienia chorób z nim związanych, a ostatecznie do śmierci organizmu [37].

Przypisanie głównego udziału w produkcji reaktywnych form tlenu mitochondriom, które są przez to najbardziej wrażliwą na działanie wolnych rodników częścią komórki, doprowadziło do rozszerzenia teorii wolnorodnikowej [38]. Mitochondrialna teoria starzenia podaje, że szkodliwe działanie reaktywnych form tlenu RFT prowadzi do mutacji w genomie mitochondrialnym mtDNA i uszkodzeń oksydacyjnych innych składników mitochondriów. Uszkodzenia te zaburzają funkcjonowanie łańcucha oddechowego, co z kolei prowadzi do wzmożonej produkcji wolnych rodników i dalszej mutagenyzy genomu mitochondrialnego. Postępujące uszkodzenia składników komórki i ich akumulacja wraz z wiekiem, w wyniku zjawiska błędnego koła, prowadzą ostatecznie do dysfunkcji mitochondriów i komórki oraz rozwoju procesu starzenia [39]. Wolne rodniki są produkowane nie tylko w mitochondriach, ale również poprzez czynniki zewnętrzne, które mogą przyspieszyć ich działanie, m.in. promieniowanie, alkohol, nikotyna, przebieg infekcji bakteryjnych, współistniejące choroby narządów wewnętrznych. Niewłaściwa dieta i zwiększona ilość pożywienia powoduje nasilenie peroksydacji lipidów i glikozylacji, prowadząc także do powstawania wolnych rodników działających negatywnie nie tylko na błony komórkowe, ale także na materiał genetyczny komórek, nasilając w efekcie proces starzenia [40].

Wolne rodniki, jako niezwykle reaktywne cząsteczki, reagują w zasadzie ze wszystkimi składnikami komórek. Stan stresu oksydacyjnego generuje nieprawidłowości. Zakres uszkodzeń oksydacyjnych komórki decyduje czy przetrwa, czy stanie się dysfunkcyjna, czy ostatecznie umrze. Toksyczne działanie powoduje kumulację oksydacyjnie zmodyfikowanych składników komórki, co może być wynikiem osłabienia mechanizmów naprawczych lub systemów degradujących uszkodzone cząsteczki [41]. W warunkach homeostazy, reaktywne formy tlenu uwalniane w ilościach fizjologicznych, odgrywają rolę mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych. Zaburzenie równowagi prooksydacyjno-antyoxydacyjnej nasila się wraz z wiekiem, a powstające reaktywne formy tlenu odgrywają ważną rolę w inicjacji i aktywacji procesów neurodegeneracyjnych. Szkodliwe działanie RFT objawia się destrukcją składników komórki, tj. białek, kwasów nukleinowych, lipidów czy DNA. Aby przeciwdziałać tym zmianom,

organizm wykształcił system antyoksydacyjny, którego zadaniem jest przeprowadzanie wolnych rodników tlenowych w ich nieaktywne pochodne, bądź hamowanie ich powstawania. System antyoksydacyjny tworzą enzymy, takie jak dysmutaza ponadtlenowa, katalaza, peroksydaza glutationu oraz reduktaza glutationu, jak też oksydanty drobnocząsteczkowe m.in. glutation, białka osocza krwi czy witaminy A, C i E [42].

PROMIENIOWANIE UV

- NIEKORZYSTNY WPLYW NA SKÓRĘ

Wpływ czynników wewnątrzpochodnych może zostać przyspieszony i zwiększyć swoje oddziaływanie poprzez destrukcyjne działanie na skórę promieniowania słonecznego. Określa się to zjawisko jako przedwczesne starzenie się skóry, która była poddana długotrwałej ekspozycji na promieniowanie słoneczne [43].

Promienie ultrafioletowe UVA o długości fali 315–400 nm charakteryzuje się możliwością głębokiej penetracji skóry, dociera w głąb tkanki łącznej. Niszczy nici kolagenu oraz elastyny, hamuje funkcjonowanie układu immunologicznego, indukuje wydzielanie wolnych rodników tlenowych. Jest przyczyną immunosupresji oraz odpowiada za reakcje fototoksyczne i fotoalergiczne. Promienie ultrafioletowe UVB o długości fali 280–315 nm penetruje do najgłębszych warstw naskórka, pobudza powstawanie melaniny, niszczy struktury DNA komórek, odpowiada za oparzenia skóry i pobudza karcynogenezę. Konsekwencją ekspozycji na promienie UV są m.in.: formowanie komórek oparzeniowych, zwiększona produkcja kolagenazy, indukcja reakcji zapalnej, uszkodzenia telomerów, fotokarcynogeneza, fotoimmunosupresja oraz fotostarzenie. Szkodliwa ilość penetrującego promieniowania i głębokość penetracji jest wprost proporcjonalna do długości fali promienia UV na skórę, czasu trwania ekspozycji i jej natężenia [44].

W procesie fotostarzenia będącego efektem nadmiernej ekspozycji na promieniowanie UV, do zmian morfologicznych skóry zalicza się: rzadkie rozmieszczenie włókien kolagenowych, zwiększony poziom degradacji kolagenu, akumulację nieprawidłowej elastyny w skórze właściwej, wzrost liczby neutrofilów oraz komórek tucznych (mastocytów), pogrubienie naskórka, niewłaściwą proliferację, różnicowanie i złuszczenie się, jak i apoptozę keratynocytów, zanikanie połączeń skórno-naskórkowych, redukcję włókien kotwiczających, które przechodzą w głąb skóry właściwej, pogrubienie ściany poskapolarynych naczyń żylnych oraz tętniczych, wyraźną regresję i dezorganizację małych naczyń kapilarnych, jak również wzrost stężenia dysfunkcyjnych glikoaminoglikanów oraz proteoglikanów [45]. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano zmian w długości telomerów w skórze ekspozowanej na promienie UV i chronionej przed tymi promieniami. Zmiany skórne pojawiają się przede wszystkim na wyeksponowanej na słońce skórze: twarzy, dekoltu, ramion i dłoni. W trakcie fotostarzenia dochodzi do atrofii naskórka, zaburzeń rogowacenia, zwiększenia suchości skóry i uszkodzenia naczyń w obrębie

skóry. Skóra staje się szorstka, bardziej pogrubiała, zmarszczki i bruzdy są dość głębokie, a pory rozszerzone. Zmiany skórne są wynikiem skumulowanego efektu działających przez całe życie promieni ultrafioletowych [46]. Należą do nich również m.in. zmiany barwnikowe hiper- i hipopigmentacje powstające na skutek nierównej dystrybucji melanocytów [47]. W procesie fotostarzenia może również dochodzić do powstania zmian histopatologicznych zwanych elastozą słoneczną [48]. Uszkodzona promieniami UV skóra wykazuje spadek liczby komórek Langerhansa oraz ich aktywności. W konsekwencji prowadzi to do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej i rozwoju schorzeń skóry. Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej, spowodowane ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe, może prowadzić do rozwoju nowotworów skóry, dlatego bardzo ważna jest odpowiednia profilaktyka. Zasadniczą metodą jest wystrzeżenie się długich ekspozycji na światło słoneczne i konieczne jest stosowanie kremów z filtrami, które są związkami odbijającymi lub absorbującymi promieniowanie [49, 50].

PODSUMOWANIE

Proces starzenia odbywa się w indywidualnym tempie, które jest adekwatne do płci, rasy, predyspozycji genetycznych, rodzaju pracy, stylu życia, a także pielęgnacji ciała. Skóra jest narażona na szkodliwe oddziaływanie czynników zewnętrznych, jest zatem organem, na którym objawy tego procesu są najbardziej widoczne. Starzenie się organizmu ma wymiar biologiczny, społeczny i emocjonalny. Wraz z upływem lat dochodzi do obniżenia sprawności mechanizmów naprawczych, rozwoju i akumulacji uszkodzeń komórek, narządów i układów. Jednoczesne występowanie chorób przewlekłych, którym często towarzyszą dolegliwości bólowe lub inne przykre objawy powodują, że starość jest zwykle trudnym okresem dla wielu ludzi. Upływające lata nie postarzają jednakże wszystkich w ten sam sposób, jest to przebieg indywidualny.

Starzenie się organizmu jest zależne od sprawności enzymatycznych i nieenzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych oraz od ilości generowanych reaktywnych form tlenu. Wolne rodniki stanowiące nietrwałe, reaktywne formy cząsteczek posiadają silne właściwości utleniające, które mogą przyczynić się do poważnych uszkodzeń struktur komórkowych. Są to główne endogenne czynniki przyspieszające starzenie się skóry. Należy pamiętać również, że nadmierna ekspozycja na promienie UV i to niezależnie od tego, czy dawka jest skumulowana, czy może dochodzi tylko do okresowego narażenia skóry na promienie słoneczne, prowadzi nie tylko do starzenia zewnątrzpochodnego, ale przede wszystkim stanowi wysokie zagrożenie wystąpienia chorób skóry, z których większość może doprowadzić do powstania nowotworów łagodnych lub złośliwych. Hormony płciowe, które uczestniczą w wielu zjawiskach immunologicznych toczących się w skórze, mają bardzo duży wpływ na zmiany zachodzące w jej obrębie. Menopauza jest wynikiem utraty aktywności wszystkich pęcherzyków jajnikowych oraz wygasania ich czynności

hormonalnej, co jest procesem fizjologicznym. Po menopauzie, gdy jajniki nie pełnią już swojej wydzielniczej funkcji, rolę tę przejmują komórki tłuszczowe. Wszystkie zmiany zachodzące w procesie starzenia są bardzo złożone i różnorodne. Nakładają się na nie mnóstwo czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Odkrywanie mechanizmów procesu starzenia i szeroko rozumiana profilaktyka pozwala na opracowanie skutecznych metod opóźniających ten przebieg.

LITERATURA

- Orłowski M, Kursa-Orłowska J, Adamski Z. Budowa prawidłowej skóry. [w:] Adamski Z, Kaszuba A (red.). *Dermatologia dla kosmetologów*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010: 9-13.
- Czerwonka W, Puchalska D, Lipińska M, Habrat A. Mechanizmy i metody przenikania substancji czynnych przez barierę lipidową skóry. *Kosmetologia Estetyczna* 2018, vol. 7(6): 667-671.
- Nowicka D. Budowa i funkcje skóry. *Dermatologia ilustrowany podręcznik dla kosmetologów*. KosMed, Wrocław 2014: 7-17.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Budowa i funkcja skóry. *Dermatologia*, Czelej, Lublin 2010: 671-680.
- Nowicka D. Choroby łojotokowe skóry. *Procedury zabiegów kosmetycznych*. Kosmed, Wrocław 2011: 5.
- Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, Przybylska D. Rola starzenia komórkowego w starzeniu organizmu i chorobach związanych z wiekiem. *Postępy Biochemii* 2014, vol. 60: 147-160.
- Wojnowska D, Chodorowska G, Juskiewicz-Borowiec M. Sucha skóra - patogenezą, klinika i leczenie. *Postępy Dermatologii i Alergologii XX* 2003, vol. 20: 98-105.
- Rokowska-Waluch A, Kałużńska K, Chojnicki M, Pawlaczyk M. Wpływ zmian hormonalnych zachodzących w organizmie kobiety na stan skóry. *Przegląd Dermatologiczny* 2009: 205-210.
- Basler K, Bergmann S, Heisig M, Naegel A, Zorn-Kruppa M, Brandner JM. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *Journal of Controlled Release* 2016: 105-118.
- Ostrowska J, Skrzydlewska E. Starzenie - przyczyny i skutki. *Pol J Cosmet* 2008, vol. 11(1): 25-39.
- Yaar M, Gilchrist BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin. Geriatr. Med.* 2001, vol. 17: 617-630.
- Zegarska B, Woźniak M. Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry. *Gerontol Pol* 2006, vol. 4(14): 153-159.
- Hauzer A, Gnus J, Hauzer W. Leczenie zaburzeń barwnikowych skóry związanych z wiekiem. *Przegląd metod. Kosmetologia Estetyczna* 2017, vol. 6(5): 527-534.
- Guinot C, Malvy D, Tenenhaus M, et al. Relative contribution of intrinsic vs extrinsic to skin aging as determined by a validated skin age score. *Arch Dermatol.* 2002, vol. 138(11): 1454-1460.
- Donejko M. Zmiany mikroskopowe i metaboliczne w tkance. [w:] Przyłipiak A (red.). *Podstawy Medycyny Estetycznej*. Białystok 2014: 11-13.
- Draelos ZD, Pugliese PT. Jak powstają zmarszczki. [w:] Pytrus B, Chlebun E (red.). *Fizjologia skóry - Teoria i praktyka*. MedPharm, Wrocław 2014: 293-300.
- Wojas-Pelc A, Nastalek M, Sulowicz J. Estrogeny a skóra - spowolnienie procesu starzenia. *Przegląd Menopauzalny* 2008, vol. 6: 314-318.
- Kapuścińska A, Nowak I. Zastosowanie fitoestrogenów w kosmetykach przeciw starzeniu się skóry. *Chemik* 2015, vol. 69(3): 154-159.
- Galicka E. Starzenie się skóry - zmiany anatomiczne twarzy. [w:] Przyłipiak A. (red.). *Podstawy Medycyny Estetycznej*. Białystok 2014: 14.
- Noszczyk M. *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*. Wyd. PZWL 2010: 114.
- Knochenhauer E, Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during woman's life span. *J Am Acad Dermatol* 2001, vol. 45: 105-115.
- Pełka M, Broniarczyk-Dyła G. Wpływ menopauzy na strukturę i procesy fizjologiczne skóry. *Przegląd Menopauzalny* 2008, vol. 6: 319-322.
- Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M, Chodorowska G, Czelej D. Hormonalna terapia zastępcza a skóra. *Nowa Medycyna* 2006, vol. 4: 62-65.
- Kadziak-Wasył M, Jurzak M. Wpływ hormonów na starzenie się skóry. Stan skóry wykładnikiem stanu zdrowia. *Kraków* 2012: 41-51.
- Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M, Chodorowska G. Wpływ menopauzy na starzenie się skóry. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXIII* 2006, vol. 3: 153.
- Munday PE. Response to treatment in dysaesthetic vulvodynia. *J Obstet Gynaecol* 2001, vol. 21: 610-613.
- Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause. Implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003, vol. 4: 371-378.
- Zegarska B, Józwicki W, Zegarski W. Znaczenie ekspresji receptorów estrogenowych alfa i beta w przebiegu różnego rodzaju starzenia się skóry. *Przegląd Menopauzalny* 2011, vol. 3: 241-248.
- Zegarska B, Placek W. Co się dzieje w skórze w okresie menopauzy? *Dermatol. Estet.* 2001, vol. 3: 212-214.
- Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M, Chodorowska G. Wpływ menopauzy na starzenie się skóry. *Post Dermatol Alergol* 2006, vol. 3: 149-156.
- Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001, vol. 45: 116-124.
- Grycewicz J, Cypryk K. Wpływ hormonów płciowych na występowanie zaburzeń metabolicznych u kobiet w okresie menopauzy. *Przegl Menop* 2008, vol. 1: 29-37.
- Zegarska B, Woźniak M. Wpływ estrogenów na zmiany zachodzące w skórze. *Przegląd Menopauzalny* 2007, vol. 4: 233-238.
- Jągła D, Korzeniowska K, Pawlaczyk M. Skóra kobiet w okresie menopauzy. *Farmacja Współczesna* 2012, vol. 5: 83-87.
- Strzyżewski K, Pioruńska-Stolzmann M. Historia wolnorodnikowej teorii starzenia się. *Nowiny Lekarskie* 2007, vol. 76: 193-194.
- Zaremba T, Oliński R. Oksydacyjne uszkodzenia DNA - ich analiza oraz znaczenie kliniczne. *Postępy biochemii* 2010: 125-126.
- Lapointe J, Hekimi S. When a theory of aging ages badly. *Cell Mol Life Sci* 2010, vol. 67: 1-8.
- Lagouge M, Larsson NG. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *J Intern Med* 2003, vol. 273: 529-543.
- Ivanova DG, Yankova TM. The free radical theory of aging in search of a strategy for increasing life span. *Folia Medica* 2003, vol. 55: 33-41.
- Zabłocka A, Janusz M. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postępy Hig Med Dosw* 2008, vol. 62: 118-124.
- Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Współczesne markery stresu oksydacyjnego. *Medycyna pracy* 2015, vol. 66(3): 393-405.
- Michalak A, Krzeszowiak J, Markiewicz-Górka I. Starzenie się organizmu a stres oksydacyjny oraz zmniejszona sprawność systemów naprawczych. *Postępy Hig Med Dosw* 2014, vol. 68: 1483-1491.
- Ata P, Majewski S. Fotostarzenie skóry. *Przegląd Dermatologiczny* 2013, vol. 100: 179.
- Lamer-Zarawska E. Ochrona przed promieniowaniem słonecznym - prawda i mity. *Kosmetologia Estetyczna* 2013, vol. 2(2): 89-93.
- Głażewska EK. Znaczenie ochrony przeciw promieniom słonecznym w medycynie estetycznej. [w:] Przyłipiak A (red.). *Podstawy Medycyny Estetycznej*. Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Białystok 2014: 20.
- Gałęba A, Głowacka MD (red.). *Zachowania zdrowotne u pacjentów dermatologicznych, mające na celu uchronić ich przed wystąpieniem schorzeń skóry, powstałych w wyniku ekspozycji na promienie słoneczne. Zarządzanie zdrowiem społecznym i edukacją menedżera ochrony zdrowia*. Wydawnictwo Wyższej Szkoły Komunikacji i Zarządzania w Poznaniu. Poznań 2007: 179-185.
- Talakoub L, Neuhaus IM, Yu S. *Kosmetyki*. [w:] Alam M, Gladstone HB, Tung RC. *Dermatologia kosmetyczna*. Wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011: 9-15.
- Galus R, Zandecki Ł, Antyszko M, Borowska K, Zabielski S. Fotostarzenie skóry. *Pol Merk Lek* 2007, vol. 22(132): 580-584.
- Olek-Hrab K, Hawrylak A, Czarnecka-Operacz M. Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry. *Post Dermatol i Alerg*, vol. 5(25) 2008: 226-234.
- Galęba A. Ocena jakości życia pacjentów przed i po wybranych zabiegach z zakresu medycyny estetycznej. *Poznań* 2011: 13-14.
- Rucińska A. Zmiany kliniczne i histologiczne w przebiegu fotostarzenia się skóry. *Pol J Cosmet* 2008, vol. 11(1): 40-46.