

# Rodzaje oraz przyczyny starzenia się skóry

## *Types and causes of skin aging*

### WSTĘP

Objawy starzenia się skóry są cechą indywidualną każdego człowieka i zależą od wielu czynników. Na stan i wygląd skóry wpływają: wiek, sposób odżywiania, tryb życia, używki, aktywność fizyczna, ekspozycja na promieniowanie słoneczne oraz pielęgnacja. Wraz z upływem lat na skórze widoczne są zmiany ograniczające jej możliwości funkcjonalne. Starzenie się skóry spowodowane jest czynnikami endogennymi, które są genetycznie zapisanymi zmianami w organizmie człowieka oraz czynnikami egzogennymi, czyli wpływem środowiska zewnętrznego [1-3].

### STARZENIE EGZOGENNE I ENDOGENNE

Starzenie się jest naturalnym etapem życia następującym po okresie dojrzałości. Na proces ten składa się zespół postępujących w czasie zmian, dotyczących głównie metabolizmu oraz właściwości fizykochemicznych komórek, które prowadzą do zachwiania samoregulacji i zdolności regeneracji organizmu [4-6]. W zależności od przyczyny

wyróżnia się dwa główne typy starzenia się skóry: zewnątrzpochodne i wewnątrzpochodne. Starzenie zewnątrzpochodne (egzogenne) uwarunkowane jest działaniem czynników środowiskowych takich jak: promieniowanie ultrafioletowe UV, narażenie na dym papierosowy, zanieczyszczenia środowiska, nieprawidłowe zabiegi pielęgnacyjne [7]. Drugi typ starzenia to starzenie wewnątrzpochodne (endogenne), na które składają się zmiany wynikające z upływu czasu czyli starzenia chronologicznego oraz zaburzeń hormonalnych (menopauza). Obydwa typy starzenia się skóry łączą wspólne mechanizmy biologiczno-chemiczne i molekularne. Mechanizmy te nakładają się i oddziałują wzajemnie na siebie [1, 3, 4].

Przedwczesne starzenie się, czyli starzenie egzogenne wywołane jest najczęściej przez niewłaściwą dietę, częste wystawianie skóry na promieniowanie UV (w tym wypadku najszybciej starzeje się twarz i dłonie), a także palenie tytoniu [8, 9]. Najbardziej szkodliwym czynnikiem wśród wymienionych jest ekspozycja na promieniowanie UV, które nasila

**Liliana Resich-Kozieł<sup>1</sup>**  
**Kornelia Niemyska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Awans-Med, ul. Klonowa  
53A, 25-553 Kielce

<sup>2</sup> Wydział Rehabilitacji  
Katedra Dietetyki  
Wyższa Szkoła  
Rehabilitacji w Warszawie  
ul. Kasprzaka 49  
01-234 Warszawa  
E: kornelia.niemyska@wp.pl  
T: +48 41 367 42 31

Adres do korespondencji  
Liliana Resich-Kozieł  
Rzuchów 16  
27-580 Sadowie

» 18

### STRESZCZENIE

Starzenie się obejmuje szereg zmian zachodzących w organizmie człowieka zarówno na poziomie komórkowym jak również tkanek i narządów, w tym skóry. W skórze następuje zanik komórek, spowolnienie procesów naprawczych, a także pogorszenie zdolności do spełniania fizjologicznych funkcji komórkowych. Na widoczne zmiany występujące w skórze nakłada się starzenie związane z czynnikami zewnątrzpochodnymi (fotostarzenie) oraz starzenie związane z czynnikami wewnątrzpochodnymi (chronologiczne).

Celem artykułu było przedstawienie rodzajów procesów starzenia się skóry oraz czynników mających na nie wpływ.

Poznanie mechanizmów starzenia się skóry pozwala na wdrożenie odpowiedniego postępowania mającego na celu niwelowanie jego widocznych oznak.

**Słowa kluczowe:** starzenie się skóry, fotostarzenie, promieniowanie ultrafioletowe, kolagen, elastyna, kwas hialuronowy

### ABSTRACT

*Aging involves a number of changes that occur in the human body, both at the cellular level as well as tissues and organs, including the skin. In the skin, cell loss occurs, the repair processes are slowed down, and the ability to perform physiological cell functions deteriorates. The visible changes occurring in the skin overlap. There is aging associated with extrinsic factors (photoaging), and aging associated with intrinsic agents (chronological).*

*The aim of the article was to present the types of skin aging processes and factors affecting them.*

*Understanding the mechanisms of skin aging allows for implementation of appropriate measures to reduce its visible signs.*

**Keywords:** skin aging, photoaging, ultraviolet, collagen, elastin, hyaluronic acid

otrzymano / received  
17.12.2019

poprawiono / corrected  
05.01.2020

zaakceptowano / accepted  
25.01.2020

fotoalergię, a także przyczyniają się do powstawania tzw. wolnych rodników odpowiedzialnych za starzenie się komórek skóry. Szczególnie niebezpieczne są reakcje aktywnych form tlenu (RFT) z białkami, białkami lipidowo-białkowymi i kwasami nukleinowymi [7, 10].

Dym papierosowy powoduje niekorzystne zmiany skórne lub intensyfikuje przebieg wielu chorób skóry, w tym nowotworów złośliwych. Wang i wsp. wykazali, że stosowanie ekstraktu tytoniu na skórę i fibroblasty jamy ustnej *in vitro* wywołało kilka charakterystycznych objawów starzenia się, w tym przedwczesne zatrzymanie cyklu komórkowego, oksydacyjne uszkodzenie DNA, wydzielanie cytokin prozapalnych oraz degradację zonuliny, białka wchodzącego w skład połączeń międzykomórkowych [11].

Starzenie wewnątrzpochodne (nazywane również starzeniem właściwym) jest procesem nieuniknionym, zależnym od zegara biologicznego [1]. W starzeniu wewnątrzpochodnym zmiany strukturalne zachodzące w skórze są naturalną konsekwencją zmian biologicznych i powodują zaburzenia w obrębie histologicznym, fizjologicznym i biochemicznym [12].

W obrazie klinicznym starzejącej się skóry dominuje atrofia obserwowana jako zanik i ścięczenie skóry (skóra pergaminowa u osób starszych), wysuszenie skóry, powstawanie drobnych zmarszczek, utrata naturalnego turgoru skóry, pojawienie się zmian skórnych związanych z procesami starzenia chronologicznego (cysty łojowe, naczyniaki gwiazdziste) [1]. Na skutek atrofii naskórka oraz skóry właściwej zmniejsza się grubość całej skóry o blisko 20%, lecz wzrasta grubość warstwy rogowej naskórka. Zmianie ulega ilość i kształt fibroblastów oraz ilość komórek tłuszczowych [10]. Powtarzające się skurcze mięśni twarzy wywołują napięcie mechaniczne włókien kolagenowych i elastynowych w tkance łącznej. W młodej skórze kolagen przyrównywany jest do nieprzerwanej siatki, natomiast w starszej skupiony jest w pęczki, które w przeciwieństwie do równomiernej siatki są rozproszone. Dodatkowo w skórze starzejącej się, włókna elastynowe dzielą się i wapnieją [13, 14]. W efekcie dochodzi do zmniejszenia elastyczności nie tylko skóry, ale także różnych narządów wewnętrznych organizmu. Maleje zawartość glikozoaminoglikanów, w tym zwłaszcza kwasu hialuronowego [15]. Poziom elastyny ulega wraz z wiekiem obniżeniu, co jest bardzo niekorzystne dla całego organizmu, gdyż wpływa na ograniczenie funkcji innych narządów, np. płuc, zmniejszenie adaptacji soczewki oka, usztywnienie ścian naczyń krwionośnych. Natomiast powstające peptydy w wyniku proteolizy elastyny są czynnikiem chemotaktycznym dla fibroblastów, monocytów, neutrofilów, co w rezultacie przyczynia się do zmian miażdżycogenych [10, 13].

Głównymi czynnikami przyspieszającymi endogenne starzenie się skóry są oksydacyjne uszkodzenia DNA powodowane przez wolne rodniki [1, 16]. Hipoteza którą wysunął w 1956 roku 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 [16, 17]. 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 [1, 16]. Wolne rodniki, jako niezwykle reaktywne cząsteczki, reagują w zasadzie ze wszystkimi składnikami komórek. Stan stresu oksydacyjnego generuje liczne nieprawidłowości [18]. Szkodliwe działanie reaktywnych form tlenu (RFT) objawia się destrukcją składników komórki, tj. białek, kwasów nukleinowych (DNA) czy lipidów. Aby przeciwdziałać tym zmianom, organizm wykształcił system antyoksydacyjny, na który składają się enzymy, takie jak dysmutaza ponadtlenowa, katalaza, peroksydaza glutationu oraz reduktaza glutationu, jak też substancje drobnocząsteczkowe neutralizujące RFT jak m.in. glutation, melantonina czy witaminy A, C i E [1, 20].

## STARZENIE CHRONOLOGICZNE

Proces starzenia się skóry rozpoczyna się początkowo w niewidoczny sposób, około 25-30 roku życia. Cechuje się indywidualnym charakterem zmian i ich przebiegiem, a wiek metrykalny często odbiega od wieku biologicznego [10, 16]. Na patomechanizm starzenia się składa się wiele hipotez i teorii, które wzajemnie się ze sobą wiążą [2-4].

Teoria ograniczonej liczby podziałów komórki zakłada, że w wyniku starzenia chronologicznego wraz z wiekiem ulegają skróceniu telomery. Telomery zbudowane są z kilkuset podwójnych powtórzeń krótkich sekwencji (tymina-adenozyna-guanina), udowodniono na przykładzie podziałów mitotycznych fibroblastów, że naturalne i progresywne skracanie telomerów wynosi około 50 par zasad na podział. Za utrzymanie długich telomerów odpowiedzialny jest enzym telomeraza, którego aktywność powoduje wydłużenie skracających się z każdym podziałem telomerów. Stabilizacja długości telomerów zapewnia komórkom zdolność do nieograniczonego wzrostu, co stwierdzono na przykładzie nowotworów (u ok. 90% komórek nowotworowych, w których stwierdzono intensywną aktywność telomerazy był to czynnik warunkujący ich niekontrolowaną ekspansję) [1, 19, 20]. Proces starzenia komórek *in vitro* został dokładnie poznany i wykazano, że potencjał podziałowy komórek pobranych z organizmów w różnym wieku jest odmienny, im młodszy jest dawca, tym więcej podziałów mogą przejść jego komórki *in vitro*. Starzenie komórkowe ma miejsce zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Prawidłowe fibroblasty dzielą się kilkadziesiąt razy w warunkach *in vitro*, następnie

obumierają. Limit Hayflicka zakłada, że zdolność podziałów komórki jest ograniczona i wraz z upływem lat zmniejsza się. Wykazano doświadczalnie, że komórki przechodzą około 50-60 podziałów, po czym ulegają programowej śmierci przy współudziale białka p53 [21]. Apoptoza jest procesem fizjologicznym warunkującym prawidłowe funkcjonowanie organizmu, zarówno na etapie embrionalnym, jak i w późniejszym okresie [20, 22]. Programowana śmierć komórki jest procesem czynnym, wymagającym aktywacji wielu genów oraz nakładu energii. W zależności od rodzaju komórki oraz czynnika indukującego proces ten może przebiegać w różny sposób, angażując odmienne organelle komórkowe. Dwie najlepiej poznane ścieżki to szlak zewnętrzny (receptorowy), związany z błoną komórkową oraz wewnętrzny przebiegający z udziałem mitochondrium. Wśród innych dróg sygnałowych apoptozy wymienia się również zaobserwowany w cytotoksycznych limfocytach T oraz komórkach NK – szlak pseudoreceptorowy angażujący perforyny i granzym B, szlak sfingomielino-ceramidowy oraz szlak indukowany stresem (związany z reticulum endoplazmatycznym) opisany w 2000 r. [3, 11, 24]. Starzenie komórkowe odgrywa istotną, a nawet kluczową rolę w procesie starzenia organizmu i pojawianiu się chorób związanych z wiekiem. Chroni przed proliferacją uszkodzonych komórek, stanowiąc barierę przeciwnowotworową oraz przeciwstarzeniową dla całego organizmu. Nagromadzenie uszkodzeń w komórkach, spadek efektywności systemów naprawczych komórki oraz zaburzone usuwanie uszkodzonych komórek skutkuje akumulacją komórek starych. Z jednej strony zahamowanie proliferacji tych komórek pełni rolę przeciwnowotworową, a z drugiej, komórki stare pogarszają funkcjonowanie sąsiadujących tkanek, podnoszą stan zapalny, co sprzyja starzeniu się całego organizmu [2].

Teoria genowa zakłada, że najdłuższy możliwy czas trwania życia MLS (*maximum life span*) dla człowieka wynosi około 110-120 lat. Oceniono, że długość życia w 25% zależy od czynników genetycznych, natomiast w 75% od środowiskowych. W badaniach przeprowadzonych na zamrożonych przez 30 lat ludzkich fibroblastach, które odmrażano partiami, wykazano, że komórki te cechują się nie tylko pamięcią objawiającą się konsekwentną realizacją wytyczonego im programu życiowego, ale również zakodowanym w każdej z nich terminem końca życia. Zjawisko „pamięci komórkowej” powoduje opóźnienie produkowania przez komórki skóry nowych włókien podporowych i zmniejszenie zdolności regeneracyjnych naskórka [2, 3]. Teoria zaburzeń białkowych udowadnia, że wraz z wiekiem możliwości syntezy białek maleją o około 20-80%, co upośledza sprawne funkcjonowanie organizmu. Teoria błonowa (membranowa) przedstawia, że w miarę starzenia się organizmu zmienia się skład błon komórkowych. Dotyczy to zwiększenia zawartości lipidów kosztem wody, co w znacznym stopniu utrudnia przezbłonowy transport substancji [26]. Według teorii mitochondrialnej, śmierć komórek może się wiązać z zaburzeniami w obrębie mitochondriów, ponieważ

wraz z wiekiem maleje ich liczba oraz aktywność, co powoduje zmniejszenie wytwarzania adenosynotryfosforanu (ATP) [2]. Charakter i zakres zmian morfologicznych jak i biochemicznych komórek podczas procesu starzenia się jest uzależniony od specyficzności tkanek [27, 28].

## FOTOSTARZENIE

Fotostarzenie czyli starzenie się skóry pod wpływem nadmiernej ilości światła jest nasilane przez inne czynniki środowiskowe takie jak dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza, klimat oraz promieniowanie UV [14, 29]. Określenie „fotostarzenie” opisuje wiele destrukcyjnych zmian w wyglądzie, funkcji i strukturze skóry, spowodowanych przez nadmierną i długotrwałą ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe oraz sztuczne promieniowanie UV, np. w solarium. Za fotostarzenie jest odpowiedzialne promieniowanie UVA (długość fali 320-400 nm) oraz UVB (długość fali 290-320 nm). Około 50% promieniowania UVA dociera do warstwy brodawkowatej i siateczkowatej skóry właściwej, gdzie wpływa na fibroblasty, komórki dendrytyczne, komórki nacieku zapalnego, limfocyty T, granulocyty i komórki tuczne oraz komórki śródbłonna naczyńniowego. UVB jest zatrzymywane w 90% przez warstwę rogową naskórka, lecz około 9-14% dociera do jego warstwy żywej [2, 14].

Przenikanie promieniowania UV przez skórę doprowadza do szkodliwych skutków ubocznych uzależnionych od jego natężenia, długości fali oraz częstości ekspozycji, jak również od występowania oparzeń posłonecznych. Istotna jest zależność działania UV na fototyp skóry, głównie klasy I i II [1, 28]. Według Leccia i wsp. głównym efektem ekspozycji na promieniowanie UV na poziomie komórkowym jest uszkodzenie DNA [17].

Podczas promieniowania UVB dochodzi do reakcji natychmiastowej, związanej z powstaniem wolnych rodników tlenowych (ROS), które przyczyniają się do denaturacji błon komórkowych. Uwalniane są mediatory zapalne (IL-1, IL-6), histamina, serotonina, prostaglandyny, rozszerzają się naczynia włosowate, pojawia się obrzęk i rumień. Promieniowanie UVA odpowiedzialne jest za natychmiastową reakcję rumieniową oraz przyczynia się do reakcji fotoalergicznym [10]. Promieniowanie UVA wzmacnia w obrębie naskórka działania promieniowania UVB, co powoduje uszkodzenie tkanki łącznej. Ho i wsp. oraz Shin i wsp. w swoich pracach podają, że w odpowiedzi na przewlekłe działanie UVB, fibroblasty skórne wytwarzają enzymy metlopeptidazy (MMP-1, MMP-2, MMP-9) zaangażowane w degradację kolagenu typu 1 [30, 31].

Najbardziej powszechną zmianą histologiczną jest elastozą, tzn. nagromadzenie atroficznego materiału elastynopodobnego w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Może objawiać się to głębokimi bruzdami, guzkami, grudkami [13]. Naskórkowe zmiany to przede wszystkim wzrost grubości warstwy rogowej z towarzyszącą atypią cytologiczną [2].

Zmiany histologiczne, fizjologiczne i biochemiczne w różnych warstwach skóry są znacznie bardziej wyraźne [12]. Do głównych objawów fotostarzenia można zaliczyć: zmiany

o charakterze przerostowym, suchość i szorstkość skóry, występowanie zmian przednowotworowych, czyli rogowacenie słoneczne, zmarszczki głębokie, teleangiektazje. Następne skutki to zmniejszenie elastyczności, wiotkość skóry, przerost gruczołów łojowych, co przyczynia się do tworzenia dużych zaskórników. Skóra staje się żółtobrunatna, szorstka z licznymi przebarwieniami [32].

Skutki biologicznego oddziaływania promieniowania UV na skórę mogą ujawnić się bezpośrednio po ekspozycji albo po wielu latach. Poza fotostarzeniem się skóry promieniowanie ultrafioletowe powoduje również obniżenie funkcji immunologicznych – immunosupresję oraz stymulację rozwoju nowotworów – kancerogenezę [3, 10].

## OBRAZ KLINICZNY I HISTOLOGICZNY STARZEJĄCEJ SIĘ SKÓRY

Objawami starzejącej się skóry, zauważalnymi bez konieczności stosowania urządzeń są: skóra wysuszona, wiotka, matowa, cienka, źle odżywiona ze zmarszczkami. Wraz z postępującym wiekiem biologicznym zmiany te pogłębiają się i poszerzają swój zakres. Pierwszymi widocznymi objawami są zmarszczki, które dzieli się na powierzchowne i głębokie. Pierwsze z nich sięgają nie głębiej niż 0,05 mm, natomiast drugie są głębsze niż 0,05 mm. Najczęściej pojawiają się one w okolicach oka i są określane jako „kurze łapki”. Z kolei zmarszczki głębokie mają głębokość większą niż 0,05 mm i występują jako poziome bądź pionowe bruzdy na policzkach, czole, dolnej części twarzy oraz szyi, a czasami też tworzą zmarszczki głębokie w okolicach oka. W miarę przybywania lat zmarszczki są coraz głębsze i jest ich więcej [1]. Campiche i wsp. stwierdzili, że Afroamerykanie wykazują opóźnione oznaki starzenia w porównaniu do ludzi rasy białej. Zmarszczki na twarzy pojawiają się u nich później niż u rasy kaukaskiej i to dopiero w piątej lub szóstej dekadzie. U kobiet rasy białej częściej występują widoczne oznaki starzenia się twarzy niż u Azjatek [33].

Cechą starzejącej się skóry jest nasilenie się wysuszenia skóry z tworzeniem obszarów mocno złuszcających się. Za przyczynę tego stanu odpowiada znaczna utrata lipidów oraz wody w naskórku. W warstwie rogowej występują ceramidy, które należą do grupy lipidów naturalnych istniejących w skórze. Maarouf i wsp. zaobserwowali, że zaburzenie bariery naskórkowej charakteryzuje się zmniejszeniem lipidów naskórka i produkcją białek strukturalnych, przez co zmniejszone jest nawodnienie warstwy rogowej naskórka i zwiększona transepidermalna utrata wody [5]. Unikalny skład lipidów naskórkowych cechuje szczególnie wysoka zawartość ceramidów i sfingolipidów (40-50%) oraz cholesterolu (25% łącznie z siarczanem cholesterolu) [26]. Pełnią one rolę cementu międzykomórkowego zapobiegając utracie wody z organizmu oraz chronią skórę przed szkodliwymi czynnikami. Powyżej 40. roku życia ceramidy przestają być produkowane, co powoduje zwiększenie utraty wody oraz przesuszenie skóry [2, 5]. Ocenia się, że problem suchej skóry występuje u ok. 15-20% populacji kaukaskiej i tylko w części

przypadków związany jest ze schorzeniami dermatologicznymi (m.in. łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry, rybią łuską czy kontaktowym zapaleniem skóry), a w pozostałej części jest nierozwalnie związany z fizjologicznym procesem starzenia się [26].

Za wiotkość skóry starzejącej się odpowiada zanik tkanki tłuszczowej, który jest naturalnym procesem występującym wraz z upływem czasu. Do redukcji tkanki tłuszczowej dochodzi zazwyczaj w okolicy okołoooczodołowej, skroniowej i podjarzmowej. Dodatkowo, poduszeczka tłuszczowa okolicy przedjarzmowej ulega stopniowemu przemieszczaniu się w kierunku nosa, zwisając nad bruzdą nosowo-wargową. Nadmiar tłuszczu pojawia się natomiast na brodzie i podbródku oraz na policzkach [34].

W przebiegu procesu starzenia się skóry pojawiają się zmiany barwnikowe obejmujące zwiększenie, zmniejszenie lub całkowity zanik melanocytów, prowadząc do hiperpigmentacji lub hipopigmentacji szczególnie w obrębie twarzy i na grzbietach rąk. Melanocyty wchodząc w interakcję z keratynocytami grupują się tworząc starcze plamy soczewicowate [32].

Proces starzenia się zaobserwowano w obszarze każdej warstwy budującej skórę. W naskórku zachodzą nieodwracalne zmiany. Warstwa ziarnista i kolczysta zanikają, przez co naskórek staje się cienki i zmniejszeniu ulegają zdolności proliferacyjne keratynocytów. Warstwa rozrodcza spłaszcza się z powodu zmniejszenia aktywności podziałowej jej komórek i przyjmuje horyzontalne ułożenie (spoczynkowe). Z kolei granica skórno-naskórkowa ulega spłaszczeniu. Zmniejszenie liczby soplí naskórkowych oraz międzykomórkowej adhezji powoduje istotne ograniczenie powierzchni kontaktowej naskórka ze skórą właściwą, co prawdopodobnie prowadzi do zmniejszenia oraz ograniczenia wymiany metabolicznej pomiędzy tymi warstwami [1, 2].

Zmienia się również, nawet o 50%, ilość komórek Langerhansa, co skutkuje zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej, prowadzącej do osłabienia układu odpornościowego [3].

Obniżenie wydzielania łoju wpływa znacząco na wysuszenie skóry, w wyniku czego następują zmiany składu błony hydrolipidowej, a w rezultacie obniżenie pH na bardziej kwaśne. Zmiany hormonalne powodują modyfikacje w strukturach macierzy pozakomórkowej [35, 36].

Wielkość, jak i liczba fibroblastów maleje, przez co syntetyzują one mniej kolagenu. Wzmagają się aktywność metaloprotein MMPs (*matrix metalloproteinases*): kolagenazy (MMP-1), żelatynazy (MMP-2 i MMP-9) rozkładających kolagen, którego włókna stają się grubsze i nieregularnie uporządkowane. Stwierdzono, że wraz z wiekiem wzrasta poziom MMP-1, która najczęściej przyczynia się do uszkodzeń w obrębie włókien kolagenowych, co uznawane jest za jeden z głównych czynników starzenia się skóry i utraty jej funkcjonalnej i strukturalnej integralności [37]. Quin i wsp. w badaniu własnym zmierzili poziom MMPs w skórze chronionej przed działaniem słońca u osób w wieku powyżej 80 lat i 26-30 lat. Na podstawie wyników wykazali, że w starzejącej się skórze w porównaniu

do skóry młodej, poziom 8 z 23 oznaczanych MMPs był podwyższony (np. MMP-1 wynosił 78%, a MMP-9 70%), co wynika najprawdopodobniej ze zmniejszonego ich rozmiaru [38].

Proces wytwarzania wiązań pomiędzy elastyną a kolagenem zachodzi w macierzy pozakomórkowej i jest kontrolowany przez oksydazę lizylinową i hydroksylazę lizyny. Dzięki ściśnieniu połączeniu pomiędzy tymi dwoma białkami możliwa jest ich wzajemna kontrola w funkcji – wytrzymałość kolagenu nie pozwala elastynie zbyt mocno się rozciągać, a sprężystość elastyny chroni włókna kolagenu przed destrukcją wskutek nadmiernego rozciągnięcia. W skórze starzejącej się, włókna elastyczne ulegają rozrzedzeniu, a nawet może dojść do ich zaniknięcia w warstwie brodawkowej przez co kolagen nie jest w stanie pełnić swoich funkcji podporowych [6]. Jednak w warstwie siateczkowej, włókna elastynowe stają się przerosłe i w rezultacie może dojść do pojawienia się elastozy starczej [13].

Upośledzenie funkcji fibroblastów wiąże się z obniżeniem ilości wytwarzanego przez nie kwasu hialuronowego. Kwas hialuronowy jest odpowiedzialny za utrzymywanie w skórze balansu wodno-elektrolitowego. Pozwalają na to jego właściwości, które wiążą wodę o objętości, która jest większa nawet do tysiąca razy od jego cząsteczki [15]. Laurent and Fraser podają, że skóra zawiera 0,5-1 mg kwasu hialuronowego na gram masy mokrej tkanki lub około 50% całkowitej zawartości kwasu hialuronowego w danym organizmie [9]. Największy spadek zawartości kwasu hialuronowego notuje się w górnych partiach skóry, podczas gdy jego ilość wzrasta w warstwie podstawnej naskórka. Wang i wsp. stwierdzili, że związany z wiekiem spadek ilości kwasu hialuronowego w skórze, a więc zmniejszenie ilości związanej przez niego wody może być jedną z przyczyn jej wysuszenia i pomarszczenia [11]. Do zmian zachodzących w starzejącej się skórze należy zaburzenie syntezy innych glikozoaminoglikanów np. siarczanu chondroityny. Substancje te, jako związki silnie higroskopijne odpowiadają za prawidłowe nawilżenie skóry właściwej. Kontrolują właściwości mechaniczne włókien, co wywiera zasadniczy wpływ na elastyczność i sztywność tkanek. Układ naczyniowy skóry właściwej w miarę jej starzenia się ulega przerzedzeniu, a ściany naczyń krwionośnych stają się pogrubione. Redukcja unaczynienia w starzejącej się skórze może wynosić nawet 35%. W warstwie brodawkowatej skóry dochodzi do zaniku pionowych pętli naczyniowych, czego następstwem jest zmniejszony przepływ krwi, zmniejszone zaopatrzenie skóry w substancje odżywcze, zaburzenia w termoregulacji, obniżenie temperatury powierzchniowej skóry oraz bledzi skóry [8, 13].

Skóra jako narząd hormonozależny jest pod ciągłym wpływem hormonów, głównie płciowych, za pośrednictwem odpowiednich receptorów. Największe nagromadzenie receptorów znajduje się w miejscach estrogenozależnych [37]. Po menopauzie, gdy jajniki nie pełnią już swojej wydzielniczej funkcji, rolę tę przejmuje tkanka tłuszczowa [35, 36].

## STARZENIE MENOPAUZALNE SKÓRY

Określenie menopauza wywodzi się z języka greckiego i pochodzi od dwóch terminów: *men* – miesiąc oraz *pausis* – zakoreczenie. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia WHO (*World Health Organization*) menopauza jest to utrzymujący się od ponad roku brak miesiączki, spowodowany trwałą niedoczynnością jajników w następstwie zanikania układu oddziaływania hormonalnego pomiędzy podwzgórzem, przysadką i jajnikami. Okres menopauzalny przypada najczęściej między 45 a 50 rokiem życia (średni wiek wystąpienia menopauzy wśród Polek to około 50 lat  $\pm$  2 lata) i charakteryzuje się wieloma zmianami zachodzącymi w organizmie [5, 38, 39].

We właściwej menopauzie, czyli okresie klimakterium proces starzenia skóry ulega nasileniu [35]. Starzenie się skóry wiąże się ze wzrostem rozciągliwości i zmniejszeniem elastyczności [40]. Estrogeny, poprzez znajdujący się na fibroblastach ER $\alpha$  (receptor  $\alpha$ ), wpływają na produkcję kolagenu typu I i III [38]. Synteza ta odgrywa znaczącą rolę w procesach gojenia. Hormony estrogenowe wywierają wpływ na produkcję przez fibroblasty TGF- $\beta$ 1 (transformującego czynnika wzrostu) i bFGF (zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów). Efektem tego jest pobudzenie metabolizmu fibroblastów i wzmożona synteza kolagenu. W czasie menopauzy rozmieszczenie receptorów estrogenowych nie zmienia się, maleje natomiast gęstość receptora androgenowego i progesteronowego o około 40% w stosunku do okresu przedmenopauzalnego [28]. Na skutek niskiego stężenia estrogenów obniża się synteza kolagenu VII. W ciągu pierwszych 6 miesięcy menopauzy gwałtownie zmniejsza się ilość kolagenu, po czym proces ten zwalnia. Według Addor największy ubytek kolagenu (do 30%) obserwuje się w ciągu pierwszych 5 lat, a następnie tempo jego utraty wynosi 1-2% rocznie [40]. Oprócz zmian ilościowych, włókna kolagenowe mają zmienione właściwości chemiczne i fizjologiczne. Stają się pofałdowane, sztywne, nieregularnie rozmieszczone. Dodatkowo obserwuje się zwiększenie aktywności kolagenaz (metaloproteinazy: 1, 8, 13) [27, 37].

Ilość białek kotwiczących pomiędzy skórą właściwą a naskórkiem maleje. Objawia się to głównie spłaszczeniem granicy skórno-naskórkowej, zmniejszeniem grubości warstwy skóry, utratą elastyczności i napięcia [35, 36].

Estrogeny wpływają na wszystkie komórki skóry, a ich niedobór przyczynia się m.in. do braku pobudzenia komórek warstwy podstawnej naskórka w wyniku czego ilość podziałów mitotycznych spada. W efekcie dochodzi do atrofii wszystkich jego warstw. Na skutek małej ilości mitoz, warstwa kolczysta i ziarnista stają się cieńsze. W wyniku zachodzących zmian, skóra jest mało elastyczna, cienka, pobruzdowana, ze zmarszczkami o różnej głębokości. Zmieniają się również proporcje twarzy, pojawiają się strefy cienia [8].

Zaburzenia syntezy lipidów w naskórku prowadzą do suchości skóry i spadku aktywności gruczołów łojowych oraz potowych (sucha, szorstka skóra). Wydzielanie łoju i potu zmniejsza się sukcesywnie o ponad 50% u kobiet i o około

20% u mężczyzn [33]. Problem suchości dotyczy prawie 100% populacji po 60. roku życia. W skórze starszej obserwuje się niski poziomu kwasu hialuronowego, włókien elastynowych i naczyń włosowatych [15]. W okresie około- i pomenopauzalnym dochodzi do zmiany rozkładu tkanki tłuszczowej. Tkanina tłuszczowa w obrębie twarzy i szyi ulega atrofii i zaburzone zostają procesy litogenezy oraz różnicowania się adipocytów, których zdolność do gromadzenia tłuszczów maleje. Proces ten najbardziej widoczny jest w okolicy oczodołów, podbródka, kącików ust i kości policzkowych. Jej nadmiar gromadzi się natomiast w sieci i tkance podskórnej brzucha [34].

Efektom zmian hormonalnych może być także pojawienie się silnego trądziku, łojotoku i zmian pigmentacyjnych. U niektórych kobiet w okresie klimakterium obserwuje się występowanie brodawek łojotokowych. W bardziej zaawansowanym stadium starzenia skóry może dojść do pojawienia się świądu starczego oraz różnych stanów przednowotworowych i nowotworowych, najczęściej podstawno- lub kolczystokomórkowych [36].

## ZAKOŃCZENIE

Starzenie się organizmu jest przedmiotem badań mających na celu dokładne określenie mechanizmów powstawania zmian obrazujących ten proces. Zmiany zachodzące w skórze łączą się z nieuniknionym procesem starzenia się zarówno wewnątrzpochodnym jak i zewnątrzpochodnym. Utrata kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego w macierzy zewnątrzkomórkowej odpowiada za kliniczne objawy starzenia się skóry takie jak zmarszczki, zwiotczenie i utrata elastyczności skóry.

## LITERATURA

1. Marchewka A, Dąbrowski Z, Żółądź J. Fizjologia starzenia się. Profilaktyka i rehabilitacja. Wydawnictwo PWN, Warszawa 2013.
2. Olek-Hrab K, Hawrylak A, Czarnecka-Operacz M. Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2008, vol. 5: 226-234.
3. Zaremba T, Oliński R. Oksydacyjne uszkodzenia DNA - ich analiza oraz znaczenie kliniczne. *Postępy Biochemii* 2010, vol. 56(2): 124-138.
4. Zegarska B, Woźniak M. Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry. *Gerontologia Polska* 2006, vol. 1: 153-159.
5. Maarouf M, Maarouf CL, Yospovitch G, Shi VY. The impact of stress on epidermal barrier function: an evidence-based review. *British Journal of Dermatology* 2019, vol. 181(6): 1129-1137.
6. Ostrowska J, Skrzydlewska E. Starzenie - przyczyny i skutki. *Polish Journal of Cosmetology* 2008, vol. 11(1): 25-39.
7. Dana A. Promieniowanie ultrafioletowe jako czynnik indukujący zewnątrzpochodne starzenie się skóry. *Polish Journal of Cosmetology* 2012, vol. 15(3): 27-38.
8. Gałęba A, Bajurna B. Przedwczesne starzenie się skóry - proces, któremu można zapobiec. *Pielęgniarstwo Polskie* 2009, vol. 3: 55-57.
9. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. Serum hyaluronan as a disease marker. *Annals of Medicine* 1996, vol. 28(3): 241-253.
10. Rittle L, Fisher GJ. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Research Reviews* 2002, vol. 1(4): 705-720.
11. Wang AS, Dreesen O. Biomarkers of Cellular Senescence and Skin Aging. *Frontiers in Genetics* 2018, vol. 23(9): 247.
12. Mohiuddin A. Skin aging and modern age anti - aging strategies. *Global Journal of Medical Research* 2019, vol. 19(2): 14-60.
13. Morąg M. Budowa, właściwości oraz funkcje kolagenu i elastyny w skórze. *Journal of Health Study and Medicine* 2017, vol. 2: 77-100.
14. Rittle L, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged human skin in vivo. *Archives of Dermatology* 2008, vol. 144(9): 1129-1140.
15. Korzeniowska K, Pawlaczek M. Kwas hialuronowy nie tylko kosmetyk. *Farmacja Współczesna* 2014, vol. 7: 72-76.

16. Wydro D. Starzenie się skóry - aspekty genetyczne, fizjologiczne i patomorfologiczne. *Academy of Aesthetic and Anti-Aging Medicine* 2009, vol. 2: 52-62.
17. Leccia MT, Lebbe C, Claudel JP, Narda M, Basset-Seguín N. New vision in photoprotection and photorepair. *Dermatologic Therapy* 2019, vol. 9(1): 103-115.
18. Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Współczesne markery stresu oksydacyjnego. *Medycyna Pracy* 2015, vol. 66(3): 393-405.
19. Sosińska P, Mikula-Pietrasik J, Książek K. Molekularne podstawy komórkowego starzenia: fenomen liczby Hayflicka 50 lat później. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2016, vol. 70: 231-242.
20. Michalak A, Krzeszowiak J, Markiewicz-Górka I. Starzenie się organizmu a stres oksydacyjny oraz zmniejszona sprawność systemów naprawczych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2014, vol. 68: 148-149.
21. Hayflick L. *Cell aging*. Springer Publishing, New York 1980.
22. Virchow R. Passive processes. Fatty degeneration, in *Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological Histology*. London, England Dover Publications 1863, 356-382.
23. Bratton SB, Walker G, Roberts DL, Cain K, Cohen GM. Caspase 3 cleaves Apaf-1 into an approximately 30 kDa fragment that associates with an inappropriately oligomerized and biologically inactive approximately 1,4 MDa apoptosome complex. *Cell death and Differentiation* 2001, vol. 8: 425-433.
24. Mróz P, Młynarczyk I. Mechanizmy indukcji apoptozy i zastosowanie TRAIL w terapii nowotworów. *Postępy Biologii Komórki* 2003, vol. 30: 113-128.
25. Ricci MS, Zong WX. Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. *Oncologist* 2006, vol. 11: 342-357.
26. Kacalak-Rzepka A, Bielecka-Grzela S, Klimowicz A, Wesołowska J, Maleszka R. Sucha skóra jako problem dermatologiczny i kosmetyczny. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2008, vol. 54(3): 54-57.
27. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In Vivo Stimulation of De Novo Collagen Production Caused by Cross-linked Hyaluronic Acid Dermal Filler Injections in Photodamaged Human Skin. *Archives of Dermatology* 2007, vol. 143: 155-163.
28. Zabłocka A, Janusz M. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2008, vol. 62: 118-124.
29. Ames BN, Beckman KB. The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews* 1998, vol. 78(2): 545-581.
30. Ho JN, Lee YH, Park JS, et al. Protective effects of aucubin isolated from *Eucommia ulmoides* against UVB-induced oxidative stress in human skin fibroblasts. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2005, vol. 28(7): 1244-1248.
31. Shin D, Lee S, Huang YH, Lim HW, Lee Y, Jang K, Cho Y, Park SJ, Kim DD, Lim CJ. Protective properties of geniposide against UV-B-induced photooxidative stress in human dermal fibroblasts. *Pharmaceutical Biology* 2018, vol. 56(1): 176-182.
32. Urbańska A. Zaburzenia barwinkowe hiperpigmentacyjne jako problem kosmetyczny. *Nowa Medycyna* 2003, vol. 1: 18-23.
33. Campiche R, Trevisan S, Séroul P, Rawlings AV, Adnet C, Imfeld D, Voegeli R. Appearance of aging signs in differently pigmented facial skin by a novel imaging system. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2019, vol. 18(2): 614-627.
34. Gwóźdź K. Charakterystyka zmian metabolicznych zachodzących w procesie starzenia się tkanki tłuszczowej. *Kosmos* 2017, vol. 66(2): 285-295.
35. Jagła D, Korzeniowska K, Pawlaczek M. Skóra kobiet w okresie menopauzy. *Farmacja Współczesna* 2012, vol. 5: 83-87.
36. Pełka M, Broniarczyk-Dyła G. Wpływ menopauzy na strukturę i procesy fizjologiczne skóry. *Przegląd Menopauzalny* 2008, vol. 6: 319-322.
37. Lipka D, Boratyński J. Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2008, vol. 62: 328-336.
38. Qin Z, Balimunkwe RM, Quan T. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo. *British Journal of Dermatology* 2017, vol. 177(5): 1337-1348.
39. Knochenhauer E, Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001, vol. 45: 105-115.
40. Addor FAS. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2018, vol. 20(11): 437-443.