

Procesy zachodzące w ludzkiej skórze odpowiadające za jej starzenie

Processes in the human skin responsible for its aging

STRESZCZENIE

Skóra wraz z osiągnięciem dojrzałości biologicznej, podobnie jak inne narządy, ulega procesom starzenia. Wiąże się to przede wszystkim ze spowolnieniem procesów regeneracyjnych komórek oraz ich zmniejszoną aktywnością biologiczną.

Mechanizmy molekularne zachodzące na poziomie komórkowym mają istotny wpływ na fenotypowe oznaki starzenia skóry. Pociągają one za sobą typowe zmiany morfologiczne w obrębie każdej z warstw powłoki skórnej. Charakterystyczny wygląd skóry starzejącej się stanowi manifestację kliniczną przemian zachodzących w jej obrębie.

Celem artykułu było przybliżenie niektórych mechanizmów molekularnych, które zachodzą podczas procesu starzenia się skóry.

Dokładne mechanizmy molekularne leżące u podstaw starzenia organizmu nie są jednoznacznie określone, przez co funkcjonuje wiele teorii tłumaczących ten złożony i wieloletni proces. Nie ulega wątpliwości, że zjawisko starzenia należy rozpatrywać jako wypadkową interakcji wielu czynników o zróżnicowanej etymologii.

Słowa kluczowe: starzenie skóry, menopauza, wolne rodniki, antyoksydanty, fotostarzenie, promieniowanie ultrafioletowe, glikacja

ABSTRACT

With reaching biological maturity, the skin, like other organs, undergoes aging processes. They are mainly related to the regenerative processes of cells being slowed down, as well as their reduced biological activity. The above-mentioned molecular mechanisms at the cellular level have a significant impact on the phenotypic signs of skin aging. They cause typical morphological changes within each layer of the skin's integument. The characteristic appearance of aging skin is a clinical manifestation of changes within it.

The aim of the article is to present the molecular mechanisms that occur during the skin aging process.

There is no doubt that the aging phenomenon should be considered as the interaction of many factors of various etymology.

Keywords: skin aging, menopause, free radicals, antioxidants, photoaging skin of the skin, ultrafiolet radiation, glycation

WSTĘP

Starzenie się organizmu to złożony, skomplikowany i nieuchronnie postępujący proces wpisany w fizjologię człowieka. Konsekwencją starzenia są zmiany zarówno na poziomie komórkowym, tkankowym, jak i dotyczące wszystkich narządów

i ich układów. W toku fizjologicznego starzenia się skóry obserwuje się na poziomie naskórka sukcesywną redukcję w liczebności keratynocytów. Zjawisko atrofii dotyka wszystkie warstwy nabłonka z wyłączeniem martwej warstwy rogo-

wej, gdzie nie odnotowuje się zmian w liczebności keratynocytów. Wszegobecnemu zanikowi towarzyszy ponadto redukcja aktywności podziałowej komórek warstwy rozrodczej. Dochodzi do zmniejszenia populacji komórek Langerhansa oraz melanocytów. Opanowana przez atrofię jest również tkanka łączna skóry właściwej, gdzie ubywa składających się na nią komponentów komórkowych i składowych macierzy pozakomórkowej. Przechodzące w stan spoczynku fibroblasty, z coraz mniejszą wydajnością syntezują podporowe włókna kolagenowe i sprężyste włókna elastyczne. Obok malejącej liczby nowopowstających włókien białkowych, degeneracji podlegają te już istniejące. W przedstawionym powyżej opisie histologicznym poszczególnych powłok skóry, wraz z wiekiem zachodzą zmiany głównie o charakterze degeneracyjnym, wyjątek stanowią obszary skóry ekspozowanej na promieniowanie ultrafioletowe UV, w której przeważają cechy przerostu. Kumulacja różnego rodzaju uszkodzeń przekłada się na upośledzenie funkcjonalności i aktywności biologicznej komórek, jak i obniżenie ich potencjału regeneracyjnego, przez co stopniowo tracą one zdolność do odnowy. Dokładne mechanizmy molekularne leżące u podstaw starzenia organizmu nie są jednoznacznie określone, przez co funkcjonuje wiele teorii tłumaczących ten zawiły i wieloletni proces [1-4].

BUDOWA SKÓRY

Skóra stanowi zespół kilku rodzajów tkanek, ściśle ze sobą powiązanych oraz pełniących zsynchronizowane czynności. Co istotne, rozległość powierzchni skóry oraz jej lokalizacja czynią ją największym, a zarazem usytuowanym najbardziej zewnętrznie z ludzkich organów. Jako część powłoki wspólnej oddziela wewnątrz ustroju od otoczenia, pozwalając na zachowanie jego homeostazy.

W obrębie powłoki skórnej można wyodrębnić trzy główne warstwy:

- naskórek,
- skórę właściwą,
- tkankę podskórną [1, 5, 6].

Każdą z warstw cechuje odmienność, co ma związek z różnym typem tkanek, które je tworzą. Naskórek buduje tkanka nabłonkowa, skórę właściwą i tkankę podskórną – tkanki łączne [1, 5].

Skrajnie zewnętrzną, graniczną warstwą skóry jest naskórek utworzony przez ciągle odnawiający się nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący. Keratynocyty leżą bezpośrednio na błonie podstawnej, z którą pozostają mocno związane za pomocą hemidesmosomów. Błona podstawna jest strukturą bezkomórkową, niepodzieloną na konkretne warstwy, skonstruowaną głównie z białek i glikoprotein – przede wszystkim kolagenu typu III, IV, VII oraz laminin. Oprócz tego, to właśnie tutaj obecne są melanocyty, komórki Merkla oraz niekiedy komórki Langerhansa. Obecność melanocytów gwarantuje syntezę oraz magazynowanie ziaren barwnika skóry – melaniny. Przyjmuje się, że jeden melanocyt

dostarcza dojrzałe ziarna melaniny około 30-40 keratynocytom, formując w ten sposób naskórkową jednostkę melaniny. Komórki Langerhansa przynależą do populacji komórek dendrytycznych, kluczowych ze struktur komórkowych układu immunologicznego. Uczestniczą tym samym w mechanizmach odpornościowych, odpowiadając za prezentację antygenów limfocytom T [1, 2, 7].

Bezpośredni kontakt naskórka ze środowiskiem zewnętrznym sprawia, że stanowi on pierwszą i najważniejszą barierę izolującą wrażliwe wnętrze ustroju przed wpływem agresorów środowiskowych [1- 6].

Skórę właściwą tworzy tkanka łączna, której główną masę, w odróżnieniu do naskórka, stanowi substancja międzykomórkowa (ECM, *Extracellular Matrix*). Struktura macierzy skórnej opiera się na dwóch komponentach – upostaciowianych włóknach oraz pozbawionej konkretnej formy istocie podstawowej. Ta ostatnia stanowi mieszaninę substancji nieorganicznych, jak woda i sole mineralne oraz organicznych: białek, lipidów i węglowodanów. Spośród nich, istotne znaczenie dla właściwości skóry właściwej przypisuje się białkom niekolagenowym, np. fibronektyna, laminina oraz glikozaminoglikanom (GAG, *Glycosaminoglycans*), do których należy kwas hialuronowy, wykazujący silne właściwości higroskopijne [1, 6, 8, 9].

Charakterystyczną komórką skóry właściwej jest fibroblast oraz jego dojrzała forma – fibrocyt, odpowiedzialne za syntezę i degradację kolagenu, elastyny i glikozaminoglikanów [1, 2, 9].

Wyróżnia się trzy rodzaje włókien: kolagenowe, sprężyste i siateczkowate. Odpowiadają one przede wszystkim za właściwości mechaniczne skóry, nadając jej oczekiwaną wytrzymałość i sprężystość. Pod względem ilościowym, zdecydowanie przeważają włókna kolagenowe, utworzone w 80% przez kolagen typu I, gwarantują one odporność tkanki na działanie bodźców uszkodzających. Oprócz tego, wspólnie z glikozaminoglikanami przesądzają o stopniu uwodnienia skóry właściwej. Warto w tym miejscu wspomnieć, że to tkanka łączna skóry właściwej stanowi jeden z głównych rezerwuarów wody dla całego organizmu, gromadzi do 20% wody obecnej w ustroju.

Przechodząc do właściwości włókien sprężystych, wykazują one możliwość rozciągania się, a następnie powrotu do pierwotnej długości, co jest wynikiem nieregularnego i nierównoległego ich rozmieszczenia. Główną komponentą powyższych włókien jest elastyna.

Włókna siateczkowe to w rzeczywistości także włókna kolagenowe, lecz zdecydowanie cieńsze oraz skonstruowane głównie z kolagenu typu III. Jako że wszystkie rodzaje włókien wspólnie organizują się w przestrzenną sieć, formują swoiste rusztowanie skóry [1, 5, 6].

Podstawę tkanki podskórnej stanowią adipocyty, układające się w większe skupiska kształtem przypominające zraziki. Pomiędzy skumulowanymi komórkami tłuszczowymi zlokalizowane są zaś przegrody z tkanki łącznej właściwej, bogate

we włókna nerwowe i naczynia krwionośne. Jednocześnie do tkanki podskórnej wnikają mieszki włosowe oraz części wydzielnicze gruczołów potowych [1, 2, 7].

W przedstawionym powyżej opisie histologicznym poszczególne powłoki skóry zachodzą zmiany spowodowane czynnikami endogennymi i egzogennymi [4, 11, 12].

STARZENIE SKÓRY

W literaturze funkcjonuje podział procesu starzenia skóry w zależności od przyczyny:

- starzenie wewnątrzpochodne, indukowane przez czynniki endogenne,
- starzenie zewnątrzpochodne, indukowane przez czynniki egzogenne.

Biorąc pod uwagę powyższe zróżnicowanie procesu starzenia skóry, jego wypadkową stanowią poniższe czynniki, które wspólnie przesądzają o pełnym obrazie skóry dojrzałej [3, 10, 13].

Starzenie wewnątrzpochodne - endogenne determinanty starzenia się tkanek skóry

Odzwiedleniem przemian charakterystycznych dla endogennej formy starzenia powłoki skórnej jest obraz kliniczny skóry nieekspozowanej na destruktywny wpływ promieniowania UV [4]. Analizując mechanizmy rządzące procesem wewnątrzpochodnego starzenia się skóry, największy wkład w ich rozwój przypisuje się następującym czynnikom: uwarunkowania genetyczne, endogenna frakcja reaktywnych form tlenu RFT (ROS, *reactive oxygen species*) oraz zmianom hormonalnym [5].

• Teoria Hayflicka – teoria telomerowa

Telomery jako najbardziej dystalne odcinki chromosomów ulegają skróceniu z każdym cyklem komórkowym. Składają się z licznych powtórzeń charakterystycznej sekwencji kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, *deoxyribonucleic acid*), tym samym chroniąc geny, przed uszkodzeniem podczas kopiowania.

Pomniejszaniu telomerów, a tym samym utracie stabilności całego genomu, przeciwdziałają telomeraza – enzym, którego ekspresja maleje wraz z wiekiem. Sukcesywny zanik telomerazy, odznaczającej się zdolnością do odbudowywania ubywających telomerów przyczynia się więc do zaburzeń w podziałach komórek, równoległe sprzyjając utracie kluczowych dla przeżywalności informacji, co ostatecznie warunkuje ich śmierć. Badania podkreślają rolę kwasów tłuszczowych omega-3, które wpływają na spowolnienie procesu skracania telomerów [7, 11, 12].

• Endogenna frakcja RFT

Nadrzędne źródło wewnątrzpochodnych reaktywnych form tlenu stanowią mitochondria – jedne z najistotniejszych organelli wszystkich komórek eukariotycznych, w tym ludzkiej skóry. Generowanie RFT to część ich fizjologii, silnie korelująca ze sprawowaną przez nie funkcją. W wyniku Cyklu Krebsa

zachodzącego na poziomie mitochondriów dochodzi do wytworzenia porcji energii pod postacią cząsteczek adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*), niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania komórek [2, 13, 14].

Równoległe z utlenianiem organicznych substratów ma miejsce redukcja tlenu cząsteczkowego, często niekompletna do silnie reaktywnych produktów pośrednich jakimi są RFT. Około 4% tlenu zostaje przekształcone w wolne rodniki [1, 13].

Warto zaznaczyć, że w warunkach homeostazy, RFT odgrywają istotną rolę mediatorów oraz regulatorów procesów komórkowych, podczas przekazywania sygnału z komórki do komórki, indukowaniu procesów różnicowania oraz apoptozy komórek.

Niewątpliwie kluczową rolę odgrywa tu homeostaza pomiędzy RFT a antyoksydantami. Zaburzenia równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej (stres oksydacyjny) nasilającej się wraz z dojrzałością biologiczną człowieka, wiąże się z dysfunkcją mitochondriów. Dochodzi przy tym do obniżenia poziomu antyoksydantów występujących fizjologicznie w organizmie, takich jak: dysmutaza ponadtlenkowa, peroksydaza glutationowa, koenzym Q10 czy melatonina [4, 11, 14].

Stres oksydacyjny wiąże się ze zwiększeniem ilości RFT, wywołując uszkodzenie komórek, w tym komórek skóry. Endogenne RFT, analogicznie do swoich zewnątrzpochodnych odpowiedników, wchodzi w interakcje niemal ze wszystkimi komponentami komórek skóry, przyczyniając się do dysfunkcyjnych modyfikacji lipidów błon komórkowych, białek oraz DNA komórek. Efekty tych zmian zostały omówione w części obejmującej starzenie zewnątrzpochodne [3, 7, 13].

• Starzenie menopauzalne – zmiany histologiczne obserwowane na poziomie naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej

Kluczowy wpływ na funkcjonowanie skóry wywierają steroidowe hormony płciowe – estrogeny i androgeny [1-4, 11, 14-16].

Wyraźne zmniejszenie ilości estrogenów, będące następstwem menopauzy, potęguje procesy starzenia się skóry. To konsekwencja występowania receptorów estrogenowych niemal we wszystkich komórkach skóry, dodatkowo w ilościach szczytowych na szczególnie ekspozowanej skórze twarzy [4, 11, 16].

Wyróżnia się dwa typy receptorów estrogenowych: ER α i ER β , których ilość zależna jest nie tylko od okolicy ciała, ale także płci oraz wieku [4, 14, 16, 17].

Menopauza i uwarunkowane od niej znaczące obniżenie poziomu estrogenów, obejmuje zmiany zachodzące w skórze, w każdej z jej trzech warstw: naskórku, skórze właściwej oraz tkance podskórnej [7, 11].

Spadek estrogenów typu β w okresie menopauzalnym, a tym samym brak stymulacji receptorów estrogenozależnych w naskórku, wpływa na wzrost ilości cytokin w komórkach, prowadząc do zaburzenia procesu proliferacji komórek naskórka [4, 7, 11, 16].

Ograniczona możliwość proliferacji, z towarzyszącymi zaburzeniami procesu różnicowania keratynocytów, przekłada się na zmniejszenie potencjału regeneracyjnego naskórka, a zarazem gorsze gojenie. Jednocześnie, cienki nabłonek pozostaje równoznaczny z mniejszą odpornością skóry dojrzałej na działanie czynników zewnętrznych – przede wszystkim bodźców mechanicznych [2, 7].

Badania prowadzone z wykorzystaniem estrogenów, udowodniły ich wpływ na poziomie skóry właściwej, na stymulację fibroblastów do syntezy składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Przy obniżonym poziomie estrogenów dochodzi do zmniejszenia wydajności powyższego procesu, co skutkuje spadkiem ilości kwasu hialuronowego odpowiedzialnego za wiązanie wody. Przewlekła suchość niejednokrotnie wywołuje świąd i uczucie ściągania, podkreśla zmarszczki, w dodatku sprzyjając reakjom nadwrażliwości [1-7, 16, 18, 19].

Odzwiedcieniem wygaszającej aktywności fibroblastów jest także malejąca liczba nowopowstających podporowych włókien kolagenowych i sprężystych włókien elastynowych. Powyższy proces przyczynia się do uwydatnienia licznych drobnych linii i zmarszczek, uznawanych za pierwsze z oznak starzenia. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że zmarszczki powstałe na drodze endogennych mechanizmów starzenia, są zdecydowanie płytsze, aniżeli te cechujące skórę eksponowaną na działanie czynników zewnątrzpochoźnych [2, 11, 12, 20].

Estrogeny rozszerzają także naczynia krwionośne oraz wpływają na angiogenezę. Poprzez obniżony poziom estrogenów zmniejsza się odżywienie i dotlenienie tkanek, tym samym wpływa to na bladeść skóry [11, 16, 17].

Niskie stężenie estrogenów w czasie starzenia menopauzalnego przyczynia się również do zaniku tkanki tłuszczowej, głównie na skroniach, łukach brwiowych, policzkach. Konsekwencją tego działania jest zmiana owalu twarzy [4, 7, 16, 17].

Co istotne, estrogeny powstają na szlaku reakcji podczas aromatyzacji androgenów.

Naturalny hormon steroidowy (DHEA, *Dehydroepiandrosteron*) jeden z androgenów nadnerczowych, nazywany także hormonem młodości, jest metabolizowany do testosteronu, estradiolu i estronu. Liczne badania udowadniają jego korzystny wpływ na kondycję skóry, między innymi regulację pracy gruczołów łojowych, nawilżenie, sprężystość i elastyczność [7, 18].

Jednym z najczęściej pojawiających się problemów przy starzeniu menopauzalnym jest powstawanie zmian skórnych o niejednorodnym zabarwieniu, występujących głównie w obrębie skóry twarzy. Zmiany te mogą powstawać na poziomie naskórka oraz granicy naskórkowo-skórnej podczas nieprawidłowego grupowania się melanocytów, które wówczas zwiększają swoją aktywność [3, 11, 14, 16].

Powstawaniu hiperpigmentacji sprzyjają wahania hormonów, zwłaszcza estrogenów i progesteronu. Wymienione hormony aktywują odpowiednie receptory zlokalizowane na melanocytach do inicjacji syntezy melaniny. Bardzo często

przebarwienia te ulegają nasileniu pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (UV, *ultraviolet-radiation*) [1, 4, 14-18]. Jak dowodzą wyniki badań, niacynamid wykorzystany w stężeniu 4% w preparacie przeciwsłonecznym, obniżył ekspresję DNA metylotransferazy 1 (DNMT1), której podwyższony poziom obserwuje się w przypadku melasmy [21].

• Zmiany hormonalne – hormon wzrostu i melatonina

Przy omawianiu starzenia skóry zależnego od hormonów, warto również wspomnieć o hormonie wzrostu i melatoninie.

Hormon wzrostu i insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) składają się na proces somatopauzy. W efekcie tego procesu dochodzi do spowolnienia gojenia ran, upośledzenia termoregulacji oraz zwiększenia podatności tkanki łącznej na glikację [7].

Natomiast melatonina, najintensywniej wydzielana przez szyszynkę, wraz ze spadkiem oświetlenia, a także podczas snu, oddziałuje w sposób niespecyficzny na skórę pełniąc rolę antyutleniacza. Powyższy aspekt podkreśla wpływ rytmu dobowego na procesy biologiczne zachodzące w komórkach. Poziom melatoniny wraz z wiekiem ulega zmniejszeniu [7, 14]. Opierając się na raportach badań, stwierdza się, że melatonina jest 5-krotnie silniejszym antyutleniaczem niż glutation. W badaniu przeprowadzonym na modelu zwierzęcym, po podaniu melatoniny zaobserwowano poza redukcją wolnych rodników, zmniejszenie ekspresji metaloproteinaz macierzy (MMP-1, *Matrix metalloproteinase-1*), jak również zwiększoną MMP-1 ekspresję kolagenu VII w keratynocytach [22].

• Glikacja

Termin glikacja powiązany jest z kilkuetapowym procesem zachodzącym spontanicznie bez zaangażowania enzymów, determinującym powstanie zaawansowanych produktów glikacji (AGE, *Advanced Glycation End-Product*). Wpływa ona destrukcyjnie na strukturę białek podporowych skóry, szczególnie kolagenu. Przyczyną powstawania tego niekorzystnego procesu jest zawyżona podaż cukrów prostych, głównie glukozy, galaktozy i fruktozy [7, 23].

Podczas nieenzymatycznej reakcji glikacji, cząsteczki cukru prostego mogą łączyć się z: DNA, lipidami, aminokwasami, peptydami, białkami powodując ich modyfikację. Do procesu dochodzi w wyniku zawyżonej podaży cukru prostego. Inną niemniej ważną przyczyną podwyższającą stężenie glukozy we krwi jest kortyzol – hormon stresu [21, 24].

Cząsteczki glukozy, galaktozy i fruktozy najchętniej łączą się z białkami o wysokiej liczbie wolnych grup aminowych, posiadających w swojej strukturze lizynę i argininę. Wyróżnia się trzy etapy reakcji glikacji [25].

Grupa ketonowa fruktozy, grupy aldehydowe od galaktozy lub glukozy reagują z grupą aminową, w wyniku czego powstaje zasada Shiffa. Jeżeli dojdzie do zmniejszenia stężenia jednego z wyżej wymienionych cukrów, to tym samym reakcja ulega odwróceniu. W innym wypadku, podczas wzmożo-

nej ekspozycji organizmu na cukier, obserwujemy powolną reakcję przegrupowywania w wyniku której powstaje produkt Amadoriego, z aktywną grupą karbonylową [22, 24].

Ta reakcja jest również możliwa do odwrócenia. Jeżeli jednak nie zostanie odwrócona, to finalnie prowadzi do wytworzenia zawansowanych nieodwracalnych produktów glikacji. Wówczas białka, w tym kolagen, ulegają serii reakcji Maillarda, czyli: oksydacji, dehydratacji, fragmentacji i kondensacji z innymi grupami aminowymi. Produkty AGE mają brązowe zabarwienie, co często objawia się zażółceniem skóry [24, 26].

Produkty AGE zwiększają usieciowanie kolagenu poprzez tworzenie wiązań krzyżowych. Powstawanie tych wiązań powoduje zwiększenie sztywności włókien kolagenowych. Włókna stają się mniej podatne na trawienie przez enzymy (proteazy), jak również wykazują zmniejszoną rozpuszczalność i podatność na denaturację. Te fizyczne jak i chemiczne zmiany kolagenu wpływają na proces starzenia skóry. Ze względu na zwiększenie ilości kolagenu, który jest nierozpuszczalny w wodnych roztworach, zmniejsza się jego zdolność do zatrzymywania wody w skórze. Wynikiem tego jest spadek jędmności i nawilżenia skóry [1, 19, 23].

Dodatkowo zwiększenie sztywności włókien kolagenowych obniża ich wytrzymałość na rozciąganie, włókna stają się kruche. Tym sposobem dochodzi do zniesienia ich pierwotnych właściwości podporowych, co przyczynia się w sposób szczególny do utraty elastyczności obserwowanej w skórze zmienionej wskutek starzenia [1-3, 6, 12]. Poza bezpośrednimi modyfikacjami białek, AGE oddziałują na czynność całych komórek poprzez swoiste receptory błonowe zakotwiczone na ich powierzchni. Związanie się AGE z receptorami produktów zawansowanej reakcji glikacji (RAGE, *Receptor For Advanced Glycation End Products*) inicjuje programy sygnalizacji komórkowej, obejmujące wewnątrzkomórkową produkcję RFT, jak i aktywację prozapalnych czynników transkrypcyjnych, co uruchamia kaskadę reakcji prowadzących do nadekspresji genów kodujących mediatory zapalenia [22-25].

Starzenie zewnętrzne

Skóra, w porównaniu do innych narządów, jest bardziej narażona na czynniki środowiskowe, między innymi na promieniowanie słoneczne. Ponadto do kluczowych czynników egzogennych zalicza się zanieczyszczenie powietrza, jak również dym tytoniowy. Przez wzgląd na obszerność, jak i złożoność podjętego tematu, omówiono najistotniejszy determinant starzenia zewnętrznego – promieniowanie ultrafioletowe [1-3, 21].

Destrukcyjne zmiany zachodzące w skórze pod wpływem promieniowania UV określane są fotostarzeniem. Co istotne, szacuje się, że promieniowanie to odpowiada za 80% zmian o charakterze degeneracyjnym w obszarze skóry niechronionej. Działanie degeneracyjne promieniowania UV związane jest z inicjowaniem mechanizmów odpowiedzialnych za

mutagenezę, immunosupresję oraz nadmierne wytwarzanie RFT [14, 16, 21].

Szereg nieprawidłowości obserwowanych na poszczególnych poziomach skóry, generowany jest przez pasmo UVA (długość fali 320-400 nm) i pasmo UVB (długość fali 290-320 nm).

Warto zaznaczyć, że skutki biologiczne wywołane działaniem promieniowania ultrafioletowego nie są zauważalne wyłącznie od razu po nasłonecznieniu. Część z nich ma charakter odległy, rozłożony w czasie. Promieniowanie UVA, docierając do warstwy brodawkowej i siateczkowej skóry właściwej, destabilizuje większość ze struktur komórkowych skóry, jak również samą macierz międzykomórkową. Natomiast promieniowanie UVB obejmuje żywą warstwę naskórka wywołując rumień, oparzenia słoneczne oraz pigmentację pośrednią [2, 7, 27].

Zarówno promieniowanie UVA, jak UVB indukują powstawanie RFT biorących udział między innymi w peroksydacji lipidów. Wspomniana reakcja lipidów z RFT prowadzi do modyfikacji właściwości fizycznych błony komórkowej, a w konsekwencji do jej denaturacji. Utlenieniu ulegają również lipidy będące składową spoiwa międzykomórkowego, sprzyja to nadmiernej ucieczce wody z naskórka, determinując spadek jego nawilżenia. W efekcie, jedną z reprezentatywnych cech klinicznych, wpisujących się w fenotyp skóry starczej, jest jej przewlekła suchość ze współistniejącym nasilonym złuszczeniem [10, 16, 21].

Niebezpieczeństwo nadprodukcji RFT w głównej mierze wynika z ich zdolności do interakcji z cząsteczkami DNA. W następstwie, na drodze pośredniej, UVA przyczynia się do indukcji mutagenezы i nowotworzenia, podobnie jak UVB. Sprzężenie kancerogenezy z fotostarzeniem warunkuje postrzeganie wszelkich zmian złośliwych jako reprezentatywny symptom skóry dojrzałej. Mając na uwadze przenikalność pasma UVA, przypisuje się mu zasadniczy udział w patomechanizmie fotostarzenia [16, 26, 28].

Fotostarzenie – zmiany histologiczne obserwowane na poziomie naskórka

Obraz mikroskopowy naskórka objętego egzostarzeniem najrzetelniej odzwierciedla naturę procesów przerostowych. W odróżnieniu od fizjologicznej formy skórnej degeneracji, cechuje go wyraźne pogrubienie, szczególnie zauważalne na poziomie warstwy rogowej [5, 21, 29, 30].

Wyczuwalna razem z szorstkością, suchość pogrubionego naskórka, to wynik drastycznego spadku jakości płaszcza hydrolipidowego oraz obniżenia zawartości mucyny w nabłonku. Skupiając się na przeobrażeniach przydatków skóry – najbardziej znamionym poddawane są gruczoły łojowe. Odnotowuje się bowiem ich wyraźną hiperplazję z towarzyszącym trwałym poszerzeniem ich ujść, co daje obraz porowatości skóry [10, 26].

- **Fotostarzenie – zmiany histologiczne obserwowane na poziomie skóry właściwej**

Ingerencja promieni UVA destabilizuje nie tylko większość ze skórnymi strukturami komórkowymi, a również macierz międzykomórkową. Wobec tego proces fotoindukowanej degeneracji dosięga rusztowania skóry – usieciowanych polimerów kolagenu i elastyny. Głównym mediatorem szlaków degeneracyjnych białek macierzy zewnątrzkomórkowej, a w szczególności prokolagenu I i III typu, jest białko aktywatorowe 1 AP-1 (AP-1, *Activator Protein 1*) oraz metaloproteinazy macierzy (MMPs, *Matrix Metalloproteinases*). Fizjologicznie AP-1 pełni funkcję jądrowego czynnika transkrypcyjnego dla MMPs, należących do rodziny enzymów proteolitycznych degradujących składniki skórnej macierzy. Ekspresję AP-1 potęgują cytokiny uwalniane przez uszkodzone oksydacyjnie komórki skóry, co w konsekwencji rzutuje na wzmożoną aktywność metaloproteinaz. Poza fragmentaryzacją istniejących włókien podporowych przez wspomniane MMPs, w skórze zniszczonej słońcem dochodzi do zakłócenia procesu neokolagenezy [21, 26, 29].

Należy podkreślić rolę witaminy C (kwas askorbinowy) w biosyntezie kolagenu, uczestniczącej w formowaniu wiązań krzyżowych kolagenu w procesie hydroksylacji proliny i lizyny. Jednocześnie kwas askorbinowy, który wykazuje właściwości antyoksydacyjne, pobudza bezpośrednio syntezę kolagenu, aktywując jego transkrypcję i stabilizuje mRNA prokolagenu. Dowodem tego są przeprowadzone badania w warunkach *in vitro* na fibroblastach, a także liczne badania kliniczne z zastosowaniem preparatów kosmetycznych z witaminą C, z podwójną ślepą próbą [31].

- **Fotostarzenie – elastoza**

Do najbardziej reprezentatywnego symptomu skóry fotostarzejącej się (nigdy nieidentyfikowanego w obrębie skóry zasłoniętej) należy synteza nieprawidłowej, pozbawionej swojej wyjściowej funkcji elastyny. Za kliniczną manifestację posłonecznej elastozy przyjmuje się zmiany w charakterze hiperplazji, mające postać wyczuwalnych pod skórą grudek i guzków. Przy szczególnie zaawansowanych stadiach może dojść do pojawienia się słynnego objawu nazywanego „szyją farmera”, przejawiającego się obecnością specyficznych romboidalnych wzorów na skórze okolicy karku, chronicznie ekspozowanej na działanie promieniowania słonecznego [7, 21, 28].

Za fundament identyfikacji formy starzenia skóry przyjmuje się specyfikę powstałych zmian morfologicznych. W obrazie histologicznym endostarzenia dominują bowiem cechy atrofii. Z kolei dla skóry objętej starzeniem zewnątrzpochodnym zarezerwowane pozostają występujące w przewodzie przemiany o charakterze przerostowym [3, 11, 28].

Choć skórę dojrzałą w przebiegu poszczególnych typów starzenia cechują pewne różnice morfologiczne, ostatecznie zmiany te nakładają się na siebie [2, 3].

PODSUMOWANIE

Proces starzenia skóry jest niemożliwy do zatrzymania, jednak znajomość mechanizmów zachodzących w organizmie pozwala na odpowiednio wczesne wdrożenie działań prewencyjnych oraz spowolnienie dynamiki tego złożonego procesu.

Zaangażowanie reaktywnych form tlenu w etiopatogenezę starzenia zarówno zewnątrz - jak i wewnątrzpochodnego uzasadnia dostarczanie organizmowi neutralizujących RFT antyoksydantów. Również dieta ukierunkowana na eliminację cukrów pozwala spowolnić dynamikę akumulacji AGEs, opóźniając pojawienie się pierwszych oznak starzenia.

Z kolei prowadzenie niehigienicznego trybu życia może stać się również przyczyną przedwczesnego starzenia hormonalnego. Należy również podkreślić znaczenie fotoprotekcji, pozwalającej na zminimalizowanie efektów starzenia skóry, zależnych od ekspozycji na promieniowanie UV.

Aby zapobiec przedwczesnemu starzeniu skóry, niezbędne są profilaktyczne działania w zakresie zminimalizowania czynników endo- i egzogennych, oparte zarówno na odpowiednim stylu życia, aktywności fizycznej, regularnych badaniach hormonów jak i pielęgnacji skóry. Idealnym wydaje się skojarzenie odpowiedniej pielęgnacji domowej z regularnie przeprowadzanymi zabiegami przeciwstarzeniowymi.

LITERATURA / REFERENCES

1. Błaszczyk M. *Histologia dla kosmetologów*. Nysa: Oficyna Wydawnicza PWSZ; 2013.
2. Kołodziejczak A. *Kosmetologia tom 1*. Warszawa: Wyd. PZWL; 2019.
3. Kozieł-Resich L, Niemyska K. Rodzaje oraz przyczyny starzenia się skóry. *Kosmetologia Estetyczna*. 2020;9(1):17-22.
4. Lizak A, Załęska I, Matuła A, et al. Molekularne mechanizmy starzenia się skóry w okresie menopauzy. *Kosmetologia Estetyczna*. 2019;8(2):229-235.
5. Sawicki W, Malejczyk J. *Histologia*. Warszawa: Wyd. PZWL; 2019.
6. Draelos ZD, Pugliese PT. *Fizjologia skóry – teoria i praktyka*. Wrocław: MedPharm; 2014.
7. Trommer H, Neubert RHH. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(2):106-121.
8. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):3-13.
9. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(2):75-82.
10. Zegarska B, Woźniak M. Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry. *Gerontol Pol*. 2006;14(4):153-159.
11. Olek-Hrab K, Hawrylak A. Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry. *Postępy Dermatologii i Alergo*. 2008;5(25):226-234.
12. Wydro D. Starzenie się skóry – aspekty genetyczne, fizjologiczne i patomorfologiczne. *Acad Aesthetic Anti-Aging Med*. 2009;2:52-62.
13. Sies H. Oxidative eustress: On constant alert for redox homeostasis. *Redox Biology*. 2021;41:101867.
14. Sarniak A, Lipińska J, Tytman K, Lipińska S. Endogenous mechanizmy powstawania reaktywnych form tlenu (ROS). *Postępy Hig Med Dośw*. 2016;70:1150-1165.
15. Michalak A, Krzeszowiak J, Markiewicz-Górka I. Starzenie się organizmu a stres oksydacyjny oraz zmniejszona sprawność systemów naprawczych. *Postępy Hig Med Dośw*. 2014;68:1483-1491.
16. Filoni A, Mariano M, Cameli N, Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;2:458-463. <https://doi.org/10.1111/jocd.12877>
17. Wojnowska D, Juszkiewicz-Borowiec M, Chodorowska G. Wpływ menopauzy na starzenie się skóry. *Postępy Dermatologii i Alergol*. 2006; 23:149-156.

18. LePillouer-Prost A, Kerob D, Nielsen M, et al. Skin and menopause: women's point of view. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34:267-269.
19. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6:75-82.
20. Wołowicz J, Dadej I. Rola UVA w patologii skóry. *Postępy Dermatologii i Alergol*. 2003;20:170-175.
21. Campuzano-García A, E Torres-Alvarez B, Hernández-Blanco D, et al. DNA Methyltransferases in Malar Melasma and Their Modification by Sunscreen in Combination with 4% Niacinamide, 0.05% Retinoic Acid, or Placebo. *Bio Med Research International*. 2019;2019:1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/9068314>
22. Rusanova I, Martinez Ruiz L, Florido J, et al. Protective Effects of Melatonin on the Skin: Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(19):4948. <https://doi.org/10.3390/ijms20194948>
23. Perrone A, Giovino A, Benny J, et al. Advanced Glycation END Products (AGEs): Biochemistry, Singaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1-18. <https://doi.org/10.1155/2020/3818196>
24. Mackiewicz-Wysocka M, Araszkiwicz A, Wierusz-Wysocka B. Zaburzenia czynności skóry w cukrzycy. Część 1 – czynność komórek skóry. *Diabetol Klin*. 2014;3:108-116.
25. Strayer L. *Biochemia*. Warszawa: Wyd. Naukowe PWN; 2018.
26. Murray R, Granner D, Rodwell W. *Biochemia Harpera*. Warszawa: Wyd. PZWL; 2015.
27. Ferenc T, Pacholczyk M, Czernicki J. Wpływ słonecznego promieniowania ultrafioletowego (UV) na organizm człowieka. Część II: Mutagenne działanie promieniowania UV i naprawa uszkodzeń DNA. *Acta Balneol*. 2014;56:82-87.
28. Wolnicka-Głubisz A, Płonka P. Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry. *Współczesna Onkol*. 2007;11:419-424.

otrzymano / received: 12.01.2022

poprawiono / corrected: 26.01.2022

zaakceptowano / accepted: 07.02.2022