

Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry

Selected problems of skin aging

Karolina Olek-Hrab¹, Alicja Hawrylak², Magdalena Czarnecka-Operacz¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

²absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 5: 226–234

Streszczenie

Starzenie się skóry jest procesem fizjologicznym, którego przyczyn naukowcy szukają od wielu lat. Poznanie mechanizmów starzenia się pozwala na opracowanie skutecznych metod opóźniających ten proces. W zjawisku starzenia się skóry odgrywają rolę dwa przebiegające równolegle procesy, a mianowicie starzenie wewnątrzpochodne i zewnątrzpochodne. Wśród najważniejszych przyczyn starzenia egzogenego należy wymienić promieniowanie ultrafioletowe (UV). Skutki biologiczne oddziaływania tego promieniowania na skórę zależą od jego natężenia i długości fali. Obejmują one reakcje wczesne w postaci rumienia, oparzenia słonecznego i odległe związane z uszkodzeniem skóry na poziomie molekularnym i biochemicznym, obejmujące zaburzenia pigmentacji, rozwój zmian przedrakowych i nowotworów. Dlatego tak istotna jest fotoprotekcja obejmująca profilaktykę sztuczną i naturalną.

Słowa kluczowe: starzenie się skóry, fotostarzenie, fotoprotekcja.

Abstract

Skin aging is a physiological process of unclear pathogenesis despite extensive research. Proper understanding of mechanisms involved in the skin aging process is crucial for effective prevention. Two basic independent pathways – an intrinsic and extrinsic one – seem to be important in skin aging. Exposure to ultraviolet irradiation is regarded as the main causative factor within the extrinsic group. Biological effects of ultraviolet exposure are related to the intensity of irradiation and the light wavelength. Early reactions such as erythema and sunburn, as well as delayed effects due to molecular and biochemical skin damage such as dyspigmentation, preneoplastic and neoplastic transformations, should be noted. Therefore proper and effective photoprotection seems to be of special importance.

Key words: skin aging, photoaging, photoprotection.

Proces starzenia się skóry

Starzenie się skóry jest złożonym procesem fascynującym badaczy już od dziesięcioleci i to nie tylko pod kątem zapobiegania powstawaniu zmarszczek. Skóra stanowi doskonały i przystępny model badawczy w odniesieniu do całościowego zjawiska starzenia, które charakteryzuje się zanikiem komórek, zmniejszeniem rezerw komórkowych tkanki oraz pogorszeniem zdolności do pełnienia fizjologicznych funkcji komórkowych. Powstałe zmiany czynią organizm bardziej podatnym na uszkodzenia i choroby oraz w ostateczności doprowadzają do zgonu. Poznanie mechanizmów starzenia się pozwala zrozumieć, jak zapobiegać i przeciwdziałać temu procesowi. Jest to proces wieloczynnikowy, regulowany zarówno przez

czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Za proces ten odpowiada zespół genów warunkujący podziały komórkowe, procesy naprawy antyoksydacyjnej i DNA oraz obrony immunologicznej [1, 2].

Istnieje wiele teorii wyjaśniających źródła i przyczyny starzenia się organizmu. Należą do nich, poza genetyczną, teorie niegenetyczne i fizjologiczne. W obrębie danego gatunku obserwuje się mniej więcej jednolity model starzenia, co może potwierdzać genetyczne uwarunkowanie tego procesu. Teorie fizjologiczne sugerują, że starzenie jest wynikiem degeneracji systemów fizjologicznych, natomiast teoria niegenetycznego starzenia się postuluje, że przyczyną tego procesu jest nagromadzenie substancji szkodliwych dla organizmu.

Adres do korespondencji: dr n. med. Karolina Olek-Hrab, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 17 93, e-mail: k_hrab@go2.pl

W strukturze DNA istnieje *maszyna* determinująca liczbę możliwych podziałów, zanim komórka się zestarzeje. Telomery będące końcowymi fragmentami chromosomów eukariotycznych ograniczają liczbę podziałów komórkowych. Podczas mitozy enzym – telomeraza – nie jest zdolny do replikacji ostatniej pary zasad każdego chromosomu, co prowadzi do skrócenia końcowej części chromosomu przy każdym takim podziale. W wyniku takiego procesu bardzo krótkie telomery uniemożliwiają transkrypcję i prowadzą do apoptozy. Apoptoza (z gr. kwiat tracący płatki, drzewo tracące liście) jest procesem genetycznie zaprogramowanym. W procesie tym komórka uruchamia mechanizm samozniszczenia przy współudziale białka p53 [2]. Można wymienić wiele czynników odgrywających rolę w procesie indukcji apoptozy. Mogą one pochodzić ze środowiska zewnętrznego lub z wnętrza komórki. Sygnałem do rozpoczęcia procesu jest uszkodzenie DNA, aktywacja onkogenów, stymulacja specyficznych receptorów błonowych i wewnątrzkomórkowych, obecność wolnych rodników lub promieniowanie jonizujące [3]. W komórce eliminowanej na drodze apoptozy następuje obkurczenie, zmniejszenie objętości, kondensacja chromatyny, fragmentacja jądrowego DNA i tworzenie ciałek apoptotycznych. Nie stwierdza się – w przeciwieństwie do nekrozy – stanu zapalnego [3]. Proces ten wpisuje się w prawidłowe funkcjonowanie organizmu i odgrywa podstawową rolę w utrzymaniu homeostazy. Na tej drodze mogą umierać komórki wszystkich narządów. Zjawisko starzenia wewnątrzpochodnego może zależeć od określonych genów, natomiast ekspresja tych genów może być modyfikowana także przez czynniki zewnątrzpochodne. Do innych teorii starzenia należą teoria neuroendokrynną związaną z zależnościami między neuroprzekaznikami, teoria membranowa mówiąca o osłabieniu przewodnictwa cieplnego, teoria ograniczeń, czyli zaprogramowanej śmierci komórki, i teoria mitochondrialnego starzenia związana ze zmniejszaniem się wydolności mitochondriów komórkowych.

Uszkodzenie DNA wynikające z czynników endogennych i egzogennych wydaje się odgrywać istotną rolę w procesie starzenia. Dowodami na obecność procesów *zużycia i rozerwania* DNA są zespoły, w których występuje przedwczesne starzenie się, np. w zespole Wernera i Cockayne'a. Uszkodzenie DNA i zaburzenia w zdolności naprawy uszkodzeń biorą istotny udział w zjawisku starzenia.

Do głównych czynników będących przyczyną starzenia endogennego zaliczyć należy wolne rodniki. Teoria ich powstawania jako niestabilnych cząsteczek została opisana w 1956 r. Wolnymi rodnikami nazwano związki chemiczne lub jony metali, które mają na zewnętrznej orbicie niesparowane elektrony, nadające im właściwości paramagnetyczne. Wytwarzane są one w dużych ilościach w mitochondriach podczas procesu tlenowego lub pod wpływem czynników środowiskowych, takich jak promieniowanie o wysokiej energii, temperatura, środki

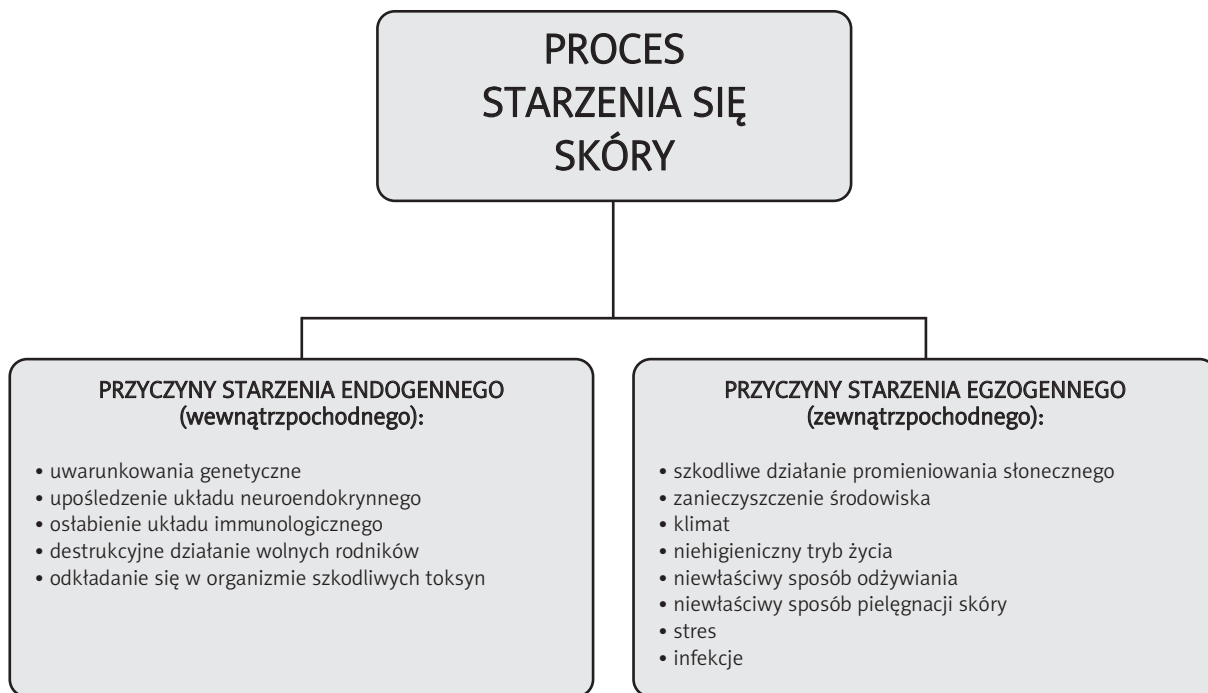
przeciw pasożytnicze, benzopireny, dym tytoniowy i innych. Mogą być również indukowane przez niektóre enzymy organizmu, np. w przebiegu infekcji bakteryjnej [4–6]. Wolne rodniki ulegają procesowi neutralizacji przez antyoksydanty, a w przypadku nadmiernej ich produkcji powstaje stan nierównowagi metabolicznej, nazywanej stresem oksydacyjnym.

Poza endogennymi uszkodzeniami DNA skóra jest narażona na działanie egzogennych czynników uszkodzających. Należy do nich promieniowanie UV pochłanianie przez DNA komórkowe, co prowadzi w efekcie do powstania fotoproduktów DNA, szczególnie dimerów pirymidyny. Główne przyczyny starzenia zewnątrzpochodnego i wewnątrzpochodnego przedstawiono na ryc. 1.

Fotostarzenie

Fotostarzenie, czyli starzenie się skóry pod wpływem światła, można traktować jako proces stopniowego bliźnowacenia, nasilany przez inne czynniki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza, brak snu, niewłaściwa dieta, czynniki hormonalne oraz choroby. Promieniowanie słoneczne stanowi najbardziej oczywisty warunek istnienia życia na Ziemi. Zarówno korzystne, jak i niekorzystne efekty działania słońca na organizm człowieka wiążą się z emitowaniem przez nie promieniowania elektromagnetycznego. W jego skład wchodzi promieniowanie podczerwone, czyli ciepłe o długości fali >800 nm, światło widzialne w zakresie 400–800 nm i promieniowanie ultrafioletowe (UV). To ostatnie składa się z 3 zakresów fal o różnych efektach biologicznych, tj. UVC, UVB i UVA. Promieniowanie UVC o długości fali 100–290 nm w normalnych warunkach nie dociera do powierzchni ziemi, gdyż jest prawie w całości pochłaniane przez warstwę ozonową atmosfery. Wykazuje ono działanie bakteriobójcze i rumieniowótórcze oraz uszkodza rogówkę. Promieniowanie UVB o długości fali 290–320 nm jest odpowiedzialne za oparzenie skóry, natomiast promieniowanie UVA w zakresie 320–400 nm wywołuje przebarwienia natychmiastowe i reakcje opóźnione. Wyodrębniono 2 zakresy – UVA1 (340–400 nm) i UVA2 (320–340 nm) – na podstawie ich barwnikowego i rumieniowótórczego działania. Aż 90–95% promieniowania słonecznego docierającego do powierzchni ziemi to promieniowanie UVA [7]. Promieniowanie UVA w ponad 50% przenika do warstwy siateczkowej i brodawkowej skóry właściwej, natomiast UVB jest zatrzymywane w 90% przez warstwę rogową naskórka [8]. Głębokość przenikania różnych typów promieniowania przedstawiono w tab. 1. [9].

Pierwsze obserwacje dotyczące znaczenia promieniowania słonecznego w patologii skóry pochodzą z końca XIX w. Skutki biologiczne oddziaływania promieniowania UV na skórę zależą od jego natężenia i długości fali. Mają one charakter reakcji wczesnych w postaci rumienia, oparzenia słonecznego i odległych, które są związane z uszkodzeniem skóry na poziomie molekularnym



Ryc. 1. Główne przyczyny starzenia się skóry

i biochemicznym. Te ostatnie obejmują zaburzenia pigmentacji, rozwój zmian przedrakowych i nowotworów [10–12]. Stwierdzono, że promieniowanie UVB wpływa głównie na keratynocyty i komórki Langerhansa, a promieniowanie UVA, penetrując głębiej, oddziałuje na fibroblasty, komórki dendrytyczne skóry, komórki śródbłonna naczyń, limfocyty T, komórki tłuszczowe oraz granulocyty [13].

W obrazie klinicznym przedwczesnego starzenia się skóry obserwuje się zmarszczki i bruzdy, przesuszenie i nadmierne rogowacenie naskórka, przebarwienia, teleangiektazje, atrofię z jednoczesnym występowaniem zmian przerostowych (rogowacenie słoneczne i łojotokowe) oraz utratę elastyczności skóry [14]. Promieniowanie UVB jest odpowiedzialne za hiperkeratozę ogniskową, pojawienie się cech atypii, uszkodzenie bariery lipidowej oraz zmiany w obrębie komórek Langerhansa. Promieniowanie UVA wzmacnia w obrębie naskórka działanie promieni UVB, głównie jednak powoduje uszkodzenie tkanki łącznej [8, 14]. W skórze właściwej dochodzi do upośledzenia mikrokrążenia i zaburzeń angiogenezy oraz do ścięczenia i pofragmentowania włókien sprężystych. Najbardziej charakterystycznym dla słonecznego starzenia się skóry jest zjawisko elastozy, tj. nagromadzenia nieprawidłowych mas elastyny [15]. Wiąże się ono z degradacją fibryliny na granicy skórno-naskórkowej, białka sieciującego włókna elastynowe, co prowadzi do tworzenia się zbitych konglomeratów elastyny w skórze właściwej. Zmiany histopatologiczne i kliniczne pojawiające się pod wpływem promieniowania UV przedstawiono w tab. 2. [9, 16].

Tab. 1. Przenikanie promieniowania UV przez skórę

		Rodzaj promieniowania		
		UVA 320–400 nm	UVB 290–320 nm	UVC 100–290 nm
Głębokość przenikania	naskórek	↓	↓	↓
	skóra właściwa	↓	↓	
	tkanka podskórna			

W ostatnich 10 latach nastąpił duży postęp w rozwoju badań molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za proces fotostarzenia się skóry. Jedną z teorii zakłada, że pod wpływem promieniowania UV dochodzi do uruchomienia swoistych reakcji immunologicznych prowadzących do uszkodzenia tkanki łącznej. Uszkodzenie skóry przy udziale promieniowania UV zapoczątkowane jest m.in. wytworzeniem światłochemicznych związków reakcji oksydacyjnych (ang. *reactive oxygen species* – ROS). Wiadomo, że mitochondria są organellami komórkowymi, których zasadniczą funkcją jest generowanie energii dla komórki. Zostaje to osiągnięte przez złożony proces nazywany fosforylacją tlenową. Zlokalizowane na wewnętrznej błonie pięć komponent niebiałkowych generuje elektrochemiczny gradient używany do przejścia adenozyndwufosforanu (ADP) w adenozynotrójfosforan (ATP). Proces ten nie jest wolny od błędów i ostatecznie

proceeds to the formation of ROS. Radiation stimulates ROS through a direct chemical modification of components of cells (i.e. DNA, proteins and lipids). Containing anions of superoxide, superoxide and oxygen. Human mitochondrial DNA (mtDNA) is built from 16 559 base pairs and has a circular, double-stranded structure. Mutations in mtDNA play a role not only in diseases of mitochondrial origin, but also in the normal aging process [17, 18]. In the most recent studies it is shown that mutations in the mtDNA are also important in the process of photoaging. It has been shown that excessive exposure of the skin to UV radiation leads to an increased mutation of mtDNA, in contrast to the skin protected from UV radiation [19–21]. The pathway of signal transmission in human skin, which is activated by UV radiation, is presented in fig. 2.

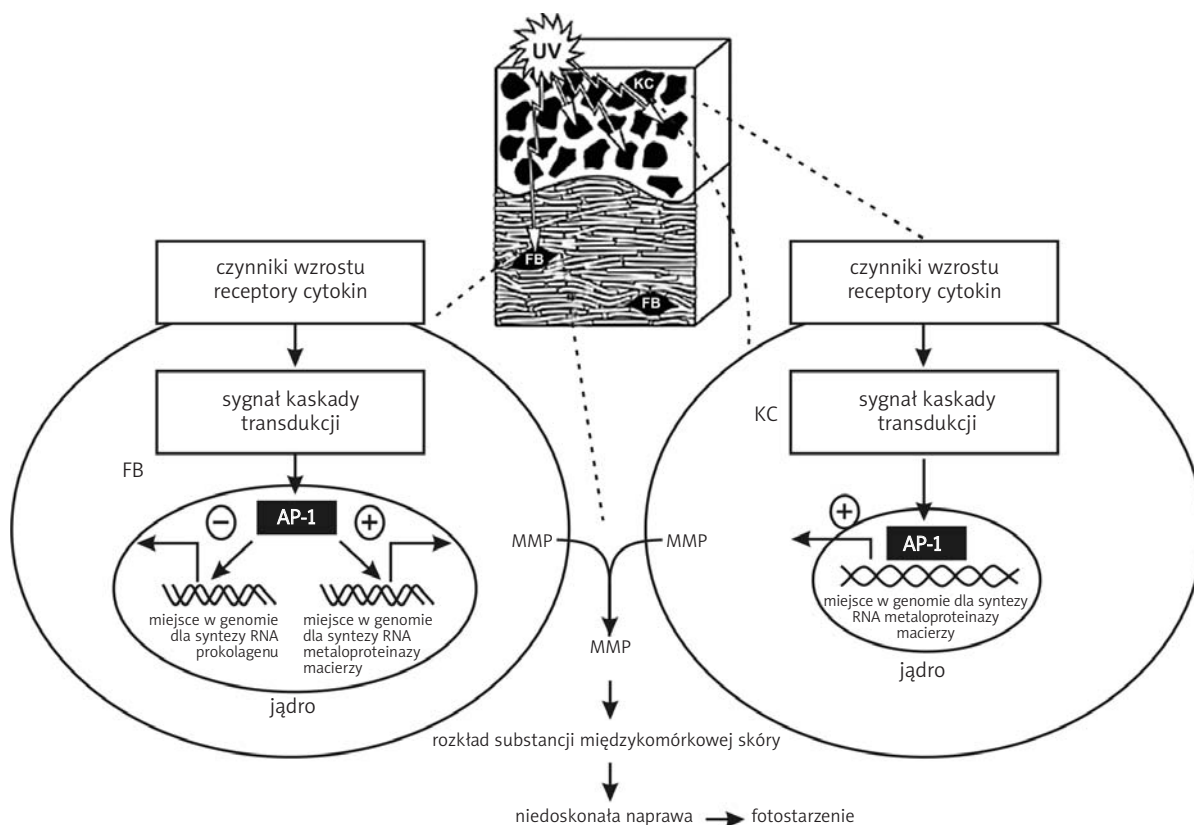
Under the influence of UV radiation, there is also activation of epidermal growth factor (EGF), interleukin 1 (IL-1) and tumor necrosis factor α (TNF- α). Activation of these factors requires stimulation of various kinases of the tyrosine kinase family [22]. In some studies it has been shown that UV radiation stimulates the production of superoxide in human skin, but the mechanism of its action is not yet fully understood [23]. In immunohistochemical studies it is shown that activation of various kinases in skin cells under the influence of UV radiation. Activated kinases regulate

expression and activation of nuclear transcription factor (AP-1), which stimulates transcription of genes for matrix, such as metalloproteinases of matrix 1 (MMP-1), MMP-3 and MMP-9 [24, 25]. The family of matrix metalloproteinases consists of 26 elements, which can be stimulated by UV radiation and show proteolytic activity in relation to matrix proteins [26]. Each MMP has a different functional characteristics. For example, MMP-1 cleaves collagen type I, II, III, and MMP-9 degrades collagen type IV and V. As mentioned, UV radiation also activates transcription of nuclear transcription factor NF- κ B [27], which stimulates transcription of mRNA for proinflammatory cytokines (IL-1, TNF- α , IL-6 and IL-8) [28]. UV radiation stimulates MMP-1 and collagen fibers (type I and III). MMP-1 cleaves collagen, which can be destroyed in the future by MMP-3 and MMP-9. Additionally, UV radiation damages collagen synthesis by reducing expression of procollagen type I and III and stimulating AP-1, which inhibits this process by blocking TGF- β (ang. *tumour growth factor β*) [29].

Oxygen metabolites formed as a result of UV radiation interfere with collagen metabolism. They damage collagen molecules, inactivate physiological inhibitors of metalloproteinases and stimulate synthesis of metalloproteinases of matrix. In addition, superoxide and oxygen are responsible for stimulation of metalloproteinases of matrix under the influence of UVA, while UVB radiation stimulates

Tab. 2. Cechy histologiczne i kliniczne procesu fotostarzenia skóry

Cechy histologiczne	Cechy kliniczne
pogrubiała warstwa rogowa wskutek degradacji desmosomów, tworzenie się mikroszczelin i konglomeratów komórek częściowo oderwanych	naskórek pogrubiały, suchy, łuszczący się, szorstki
uszkodzenia DNA, keratynocytów, apoptoza, dysplazja, neoplazja	rogowacenie słoneczne, raki podstawnkomórkowe i kolczystokomórkowe, czerniak
uszkodzenie melanocytów – zwiększenie ich liczby, hiperplazja, proliferacja, dysplazja	przebarwienia, piegi, plamy soczewicowate słoneczne, gwieździste blizny rzekome, plamy odbarwione
naskórkowe inkluzyjne cysty	prosaki postłoneczne
przerost gruczołów łojowych	żółtawe guzki, szorstkie zgrubienia skóry, rozszerzone ujścia z wydobywającą się wydzieliną łojową
mieszkowa hiperkeratoza	zaskórniki słoneczne
pogrubienie włókien elastycznych i nieład, zjawisko elastozy, zwyrodnienie włókien kolagenowych, zmniejszenie ilości kolagenu typu I, nacieki limfohistocytarne z neutrofilów, makrofagów oraz mastocytów, zwiększenie liczby glikozaminoglikanów macierzy skóry właściwej	pogrubienie skóry, głębokie zmarszczki i bruzdy, obwisłość skóry, zapalenie skóry po nasłonecznieniu (łac. <i>heliodermitis</i>)
teleangiektatyczne naczynia, pogrubienie ścian naczyń krwionośnych w skórze	teleangiektazje
upośledzenie czynności komórek Langerhansa – zmniejszenie ekspresji ATP-azy, antygenów HLA-DR, zmiany w budowie komórek, zmniejszenie ich liczby	zaburzenia mechanizmów prezentacji antygenów, miejscowa immunosupresja



Ryc. 2. Model opisujący uszkodzenia skórnej tkanki łącznej przez promieniowanie UV [22]

Promieniowanie UV aktywuje sygnał kaskady transdukcji, czynniki wzrostu i receptory cytokin na powierzchni keratynocytów (KC) i fibroblastów (FB). Aktywowane receptory stymulują sygnał kaskady transdukcji, który pobudza czynnik transkrypcji AP-1 do wywołania transkrypcji genu metaloproteinazy macierzy (MMP). W fibroblastach AP-1 wywołuje hamowanie ekspresji genu prokolagenu. Metaloproteiny są wydzielane do macierzy przez keratynocyty i fibroblasty oraz niszczą znajdujący się w niej kolagen i inne białka. Niekompletna naprawa skórnych uszkodzeń powoduje osłabienie czynności i budowy przestrzeni międzykomórkowej. Powtarzające się ekspozycje na światło słoneczne powodują kumulację uszkodzeń, co objawia się charakterystycznymi zmarszczkami na następcznej skórze.

Tab. 3. Podział typów skóry ludzkiej na fototypy wg Fitzpatricka [9, 33]

Typ skóry	Charakterystyka
I	zawsze oparzenia, nigdy opalenizna
II	często oparzenia, czasami opalenizna
III	czasami oparzenia, często opalenizna
IV	rzadko oparzenia, zawsze opalenizna
V	stała umiarkowana pigmentacja (kolor brązowy)
VI	stała silna pigmentacja (kolor czarny)

MMP-1 i MMP-3 przez pierwiastki z grupą wodorotlenową [30].

Stopień wrażliwości na światło określa typ skóry (tab. 3.) i wiąże się ze sprawnym funkcjonowaniem meta-

bolizmów adaptacyjnych, naprawczych i bariery ochronnej w postaci melaniny. Absorbuje ona promieniowanie UVA, UVB i w paśmie światła widzialnego.

Fotoprotekcja

Profilaktyka w zakresie fotoprotekcyjnym powinna rozpocząć się już w dzieciństwie i trwać przez całe życie. Należy stosować odzież ochronną (z UV-protekcją, kapelusze z szerokim rondem), chronić oczy, używać parasoli, przebywać w zacienionych miejscach oraz używać filtrów słonecznych z ochroną UVA i UVB. Pozwala to zmniejszyć ryzyko rozwoju rogowacenia słonecznego oraz nowotworów płaskonabłonkowych skóry. Określenie fotoprotekcja obejmuje zarówno fotoprotekcję naturalną, jak i fotoprotekcję sztuczną, tzw. zewnętrzną.

Głównymi barwnikami wytwarzanymi przez melanocyty, należącymi do grupy melanin, różniącymi się mię-

dzy sobą strukturą i barwą, są eumelanina i feomelanina oraz mniej poznane barwniki – trichochromy. Eumelanina jest brązowoczarным, nierozpuszczalnym barwnikiem zawierającym azot. W największych ilościach występuje on u ludzi z ciemną karnacją, nadaje ciemną barwę włosom i tęczówce. Eumelaninowe typy skóry wykazują mniejszą wrażliwość na ekspozycję słoneczną, czyli występuje u nich mniejsze ryzyko uszkodzeń skóry pod wpływem promieniowania UV. Feomelanina jest żółtoczerwobrazowym barwnikiem występującym w skórze, tęczówce i włosach u blondynów oraz osób rudych. To związek zawierający oprócz azotu także siarkę. W wyniku działania promieniowania UV następują przemiany struktury cząsteczki feomelaniny, którym towarzyszy wytworzenie wolnych rodników i tlenu singletowego, co zwiększa ryzyko uszkodzeń związanych z niekorzystnym działaniem promieniowania [31, 32].

Podstawowym naturalnym mechanizmem obrony organizmu człowieka przed promieniowaniem UV jest wytwarzanie barwnika zwanego melaniną. Jest ona syntetyzowana w melanocytach, tworząc skupiska, zwane melanosomami. Melanocyty umiejscowione są w warstwie podstawnej naskórki i za pomocą specjalnych wypustek przekazują melanosomy do otaczających je keratynocytów. Wielkość i liczba melanocytów, ich rozmieszczenie w różnych warstwach naskórki, a także stosunek zawartości poszczególnych polimerów zależą od rasy człowieka i czynników genetycznych. Melanina jest unikalnym związkiem absorbującym promieniowanie UVB, UVA oraz w paśmie światła widzialnego. Gromadzi się w komórce docelowej między jądrem a powierzchnią zwróconą do światła, chroniąc DNA przed uszkodzeniami świetlnymi. Do innych mechanizmów chroniących skórę przed promieniowaniem UV należą również komórki warstwy rogowej naskórki odbijające część światła i absorbujące je bez szkody dla skóry. Ważną rolę odgrywa również warstwa lipidowa na powierzchni naskórki, absorbująca światło słoneczne w całym spektrum, oraz kwas transurokainowy znajdujący się w naskórku i w pocie [9, 33].

Pierwszoplanową metodą przeciwdziałania skutkom promieniowania słonecznego przez zmniejszanie objawów starzenia oraz występowaniu nowotworów skóry jest stosowanie kremów przeciwslonecznych. W badaniach na zwierzętach używanie kremów przeciwslonecznych zapobiegało wystąpieniu zmian w obrębie skóry właściwej (zmniejszenie degeneracji kolagenu i elastozy postłonecznej) [34]. Co więcej, mysz model ukazał zmniejszenie mutacji p53 oraz zmniejszenie występowania nowotworów kolczystokomórkowych po stosowaniu kremów z filtrem UV [34, 35]. W badaniach prowadzonych na ludziach stosowanie kremów z filtrem UV wykazało zmniejszenie nasilenia elastozy postłonecznej, występowania rogowacenia słonecznego, nowotworów podstawnokomórkowych i kolczystokomórkowych oraz nawrotów opryszczki warogowej indukowanej słońcem [36–40]. Natomiast rola kremów przeciwslonecznych w zapobieganiu występowania

czerniaka jest nieznana. Wiadomo, że zmniejszeniu ulega liczba pojawiających się znamion [41], będących czynnikiem ryzyka wystąpienia czerniaka, jednak wyniki prowadzonych badań wykazały brak związku między stosowaniem tej metody fotoprotekcji a występowaniem czerniaka [42]. Do fotoprotekcji sztucznej zalicza się filtry, które można podzielić na dwie grupy – tzw. filtry fizyczne (mineralne, barwnikowe) – odbijające i rozpraszające promieniowanie UV i filtry chemiczne (organiczne), które absorbują i rozpraszają promieniowanie UV, w większości UVB. Nowoczesne preparaty mają w składzie zarówno filtry chemiczne, jak i fizyczne. Stopień ochronnego działania preparatu określa się za pomocą międzynarodowego wskaźnika SPF (ang. *sun protective factor*), który odpowiada stopniu ochrony przed działaniem promieni rumieniotwórczych. Wskaźnik ten pierwszy raz opisał austriacki naukowiec Franz Greiter, a zatwierdzony został przez *Food and Drug Administration* (FDA) w 1978 r. Wskaźnik SPF określa stosunek minimalnej dawki rumieniowej między skórą chronioną a skórą bez ochrony kremem z filtrem UV. Ponieważ promieniowanie typu B jest 1000 razy bardziej rumieniotwórcze w porównaniu z promieniowaniem typu A, skalę SPF stosuje się w celu określenia stopnia protekcji przed promieniowaniem UVB. Na podstawie dawki preparatu stosowanego na powierzchni skóry określa się w testach *in vivo* charakterystyczną dla danego produktu wartość SPF, a następnie producent umieszcza dane na opakowaniu preparatu.

W stosunku do promieniowania UVA stosuje się metodę zapobiegania odległej pigmentacji – PPD (ang. *persistant pigment darkening*) oraz zapobiegania natychmiastowej pigmentacji – IPD (ang. *immediate pigment darkening*) [43].

Już w 1928 r. były dostępne pierwsze handlowe preparaty ekranów słonecznych i zawierały połączenie salicylanu benzylu z cynamonianem benzylu [44]. Drugą wojną światową to czas stosowania wazeliny żółtej i kwasu p-aminobenzoowego (ang. *para-aminobenzoic acid* – PABA) jako stałej ochrony podczas walców w tropikalnym klimacie [44, 45]. Od 1940 r. FDA rozpoczęła badania dotyczące rozwoju preparatów przeciwslonecznych. W latach 70. ubiegłego wieku PABA stał się oficjalnie pierwszym aktywnym składnikiem ekranów przeciwslonecznych dostępnych w sprzedaży. W latach 80. i 90. XX w. obserwowano wyraźne przyspieszenie w tej dziedzinie, a obecnie dostępne preparaty nie tylko chronią przed promieniowaniem słonecznym, ale działają również nawilżająco i zapobiegają starzeniu się skóry [46]. Do filtrów fizycznych zalicza się dwutlenek tytanu, tlenek cynku, tlenki żelaza, talk i inne. Filtry fizyczne uważane są za nietoksyczne, stabilne oraz wskazane u osób z wywiadem alergicznym. Dwutlenek tytanu czy tlenek cynku nie penetrują poza warstwę rogową naskórki, co zmniejsza możliwość wywołania reakcji alergicznej [47]. Filtry chemiczne są cząsteczkami o pierścieniu aromatycznym mającym grupę karbonylową, które izomerując, pochłaniają energię promieniowania. Zaliczyć do nich można pochodne kwasu

p-aminobenzoowego, salicylowego, p-metyloksycynowego, benzylidenu kamfory i inne.

Awobenzon (Persol 1789) chroni tylko przed promieniowaniem UVA w pełnym jego zakresie – zarówno UVA I, jak i UVA II – dlatego nigdy nie występuje w kremach samodzielnie. Najczęściej łączony jest z filtrami mineralnymi lub fizycznymi. Persol 1789 jeszcze do niedawna uważany był za preparat o niskiej fotostabilności, tracący w pierwszej godzinie 50–90% skuteczności. Powinien być on używany w stężeniu 2–3%, maksymalnie do 5%. W przypadku kremów o wysokich faktorach powyżej SPF 30, w których jest on stosowany w większym stężeniu, ich nałożenie może spowodować pojawienie się żółtych plam na ubraniach.

Kolejnymi preparatami są Mexoryl SX i XL, odkryte przez laboratoria concernu L’Oreal w latach 90. ubiegłego wieku. Mexoryl SX jest substancją rozpuszczalną w wodzie, chroni przed promieniowaniem UVB i UVA, najskuteczniej przed całym zakresem UVA II i częściowo przed falami długimi UVA I. Mexoryl XL to ulepszona wersja Mexorylu SX, która chroni jeszcze lepiej przed promieniowaniem. Oba należą do filtrów fotostabilnych.

Należy zwrócić również uwagę na rolę substancji naturalnych, takich jak melanina, niektóre tłuszcze (olej arachidowy, masło kakaowe, masło shea), wyciągi z aloesu, arniki, orzecha włoskiego i rozmarynu w fotoprotekcji. Z uwagi jednak na niską zawartość grup chromofobowych wykazują one niskie współczynniki ochronne. Systematyczna ochrona skóry przed promieniowaniem UV ma na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów skóry, np. raków podstawnokomórkowych, kolczystokomórkowych i czerniaka złośliwego, a także zapobieganie przedwczesnemu starzeniu się skóry.

Skóra chroni leżące głębiej narządy i jest nieustannie narażona na działanie niekorzystnych czynników środowiskowych, co wymaga od niej ciągłej gotowości do regeneracji uszkodzonych lub utraconych komórek. Zapewnienie warunków prawidłowej odnowy wymaga sprawnego dostarczenia energii, witamin i innych niezbędnych składników odżywczych. Do najważniejszych suplementów diety należą witaminy, niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT), składniki mineralne i substancje pochodzenia roślinnego – keratenoidy i flawonoidy. W codziennej pielęgnacji skóry oprócz filtrów coraz szerzej stosuje się substancje przeciwrodnikowe. Witaminy C i E to duet najsilniejszych antyoksydantów, które zwane są witaminami młodości. Nie tylko opóźniają proces starzenia, chronią tkanki przed różnego typu uszkodzeniami, ale również biorą czynny udział w ich odnowie. Witamina C pośredniczy w biosyntezie katecholamin, hormonów nadnerczowych, tkanki kostnej, chrząstki i kolagenu w skórze oraz podnosi odporność przeciw drobnoustrojom chorobotwórczym. Wskazana jest – poza doustną – również miejscowa aplikacja witaminy C, która prowadzi do zwiększonej syntezy kolagenu, fotoochrony przed promieniowaniem UVA i UVB oraz ochrony przed powstawaniem przebarwień. Rozpusz-

czalna w wodzie witamina C dostarcza elektronów zdolnych do neutralizacji wolnych rodników. Wspomaga cykl przemian witaminy E, antyoksydantu rozpuszczalnego w tłuszczach chroniącego przed wolnorodnikowym uszkodzeniem lipidów błon komórkowych. Udowodniono, że u kobiet w okresie menopauzy miejscowe stosowanie kwasu L-askorbinowego powoduje wzrost produkcji kolagenu typu I i III. W innych badaniach wykazano wzrost liczby i aktywności fibroblastów produkujących nowe włókna kolagenu [48]. Witamina C wykazuje też działanie przeciwzapalne i hamuje aktywność czynników odpowiedzialnych za produkcję cytokin prozapalnych.

W zapobieganiu i leczeniu zmian związanych ze starzeniem się skóry dotychczas znalazły zastosowanie retinoidy, czyli pochodne witaminy A. Są one naturalnie powstającymi pochodnymi β -karotenu. Do grupy tej należą retinol, retinal, estry retinyli i kwas retinowy. Retinoidy wykazują działanie przeciwnowotworowe. Jako antyoksydanty wychwytyują i stabilizują reaktywne formy tlenu, co chroni błony komórkowe przed niszczeniem z następowym uszkodzeniem i rozpadem komórek [49–52]. Wykazano, że podawanie β -karotenu w dawce 30 mg/dobę przez 10 tyg. prowadzi do zwiększenia żółtego zabarwienia skóry całego ciała oraz zmniejszenia rumienia w porównaniu z grupą *placebo* po ekspozycji na promieniowanie UV [53]. Stosowanie takich dawek β -karotenu przed ekspozycją na słońce redukuje ryzyko wystąpienia oparzenia słonecznego dzięki zwiększonej zdolności absorpcji promieni słonecznych przez skórę. Pierwszym retinoidem używanym do leczenia objawów starzenia się skóry była tretinoina (naturalna aktywna forma witaminy A). Zewnętrzne jej zastosowanie powoduje zwiększenie syntezy kolagenu typu I i III oraz pobudzenie elastyny. Efektem tego jest wygładzenie zmarszczek, ustąpienie szorstkości skóry i zmiana jej zabarwienia. Podobne działanie wykazuje również izotretinoina, jednak wywołuje działania niepożądane w postaci rumienia i złuszczenia skóry.

Innym karotenoidem, któremu poświęca się ostatnio dużo uwagi, jest likopen, węglowodór nienasycony o budowie podobnej do kauczuku naturalnego. Należy do rodziny naturalnych pigmentów (karotenoidów) występujących zarówno u roślin, jak i zwierząt. Jest jednym z najlepszych przeciwutleniaczy, dzięki czemu ma właściwości chroniące organizm przed licznymi chorobami (m.in. zawałem serca, chorobami neurologicznymi), a przede wszystkim przed rozwojem nowotworów. Jest głównym karotenoidem, który – w odróżnieniu od β -karotenu – po wchłonięciu w jelicie nie ulega konwersji do retinolu (nie jest substratem dla cynkozależnej dioksygenazy jak inne karotenoidy). Likopen występuje obficie w pomidorach oraz innych czerwonych owocach (arbużach, czerwonych grejpfrutach oraz owocach dzikiej róży). Ze względu na to, że łatwo rozpuszcza się w tłuszczach jest on najlepiej przyswajany przez człowieka w postaci przetworzonej przez podgrzanie z oliwą (ketchup, sos pomidorowy itp.). Likopen i β -karoten wydają się działać sy-

nergistycznie w obronie skóry przed promieniowaniem UV i wykazują największy ze wszystkich potencjał antyoksydacyjny [54, 55].

Podczas gdy pewne antyoksydanty stosowane w kosmetykach o działaniu leczniczym, takie jak glutation lub ubiquinon 10, mogą być syntetyzowane przez organizm człowieka, witamina E jest dostarczana do niego jedynie drogą pokarmową. Głównym naturalnym źródłem tej witaminy są świeże warzywa, oleje roślinne, zboża i orzechy. Termin *witamina E* jest wspólny dla 8 naturalnie występujących odmian. Za główną antyoksydacyjną rolę tej witaminy uważa się zahamowanie wydłużania łańcucha przez usuwanie rodników lipidowo-nadtlenkowych. W badaniach naukowych wykazano fotochronne działanie witaminy E jako miejscowo stosowanego środka kosmetycznego. Zaobserwowano ograniczenie objawów ostrej reakcji skórnej o cechach obrzęku, rumienia, oparzenia słonecznego oraz przewlekłej reakcji w postaci zmarszczek i występowania nowotworów przy zewnętrznym stosowaniu witaminy E. Chociaż możliwości miejscowego stosowania tej witaminy są obecnie szeroko badane, niewiele nadal wiadomo na temat doustnej biodostępności tego przeciwutleniacza w skórze [56, 57]. Okazało się, że tokoferol wykazuje działanie fotoprotekcyjne jedynie w połączeniu z witaminą C [49]. U osób, które otrzymywały jedynie tokoferol, nie stwierdzono zmniejszenia liczby tzw. *sunburn cells* (keratynocytów z jądrem piknotycznym przypominającym koperkę i kwasochłonną cytoplazmą – wynik uszkodzenia keratynocytu przez promieniowanie UV). Zaobserwowano jedynie zmniejszenie stężenia witaminy E w wyniku jej oksydacji pod wpływem promieniowania [52].

Istnieje wiele antyoksydantów roślinnych, które hamują działanie tlenu atomowego i aktywnych rodników tlenowych, takich jak aniony nadtlenkowe, rodniki hydroksylowe, rodniki nadtlenkowo-lipidowe i wodoronadtlenki. Większość antyoksydantów roślinnych określa się jako flawonoidy, karotenoidy i polifenole, a ich najważniejszym źródłem jest żywność. Działanie zapobiegające fotostarzeniu skóry wykazują soja, owoc granatu, zielona i czarna herbata, jeżówka, awokado i czosnek [58].

W ostatnim dziesięcioleciu odnotowano gwałtowny wzrost badań doświadczalnych, które próbują wyjaśnić komórkowe i molekularne procesy biologiczne zachodzące pod wpływem promieniowania UV. Dzięki nim mechanizmy uszkodzenia skóry wywołane promieniowaniem UV, tj. oparzenia, immunosupresja, fotostarzenie i fotokancerogeneza zostały nieco lepiej poznane.

Piśmiennictwo

- Bąbelek T. Anti-aging: podstawy przeciwdziałania starzeniu się. *Medycyna Estetyczna i Przeciwstarzeniowa* 2005; 4: 56-63.
- Batko J. Mechanizm procesu starzenia. W: *Nasza droga do kosmetykologii*. WSZPZiU, Poznań 2005; 209-15.
- Kopaczewska M, Kopaczewski B. Apoptoza – genetycznie zaprogramowana śmierć komórki. *Nowiny Lekarskie* 2004; 73: 389-92.
- Georgiades JA. Mechanizm odporności u ludzi na wolne rodniki. *Medycyna Estetyczna i Przeciwstarzeniowa* 2006; 5: 110-8.
- Georgiades JA. Nowa metoda kontroli wolnych rodników (I). *Medycyna Estetyczna i Przeciwstarzeniowa* 2005; 4: 109-11.
- Georgiades JA. Nowa metoda kontroli wolnych rodników (II). *Medycyna Estetyczna i Przeciwstarzeniowa* 2005; 4: 168-74.
- Miller SA, Hamilton SL, Wester UG, Cyr WH. An analysis of UVA emissions from sunlamps and the potential importance for melanoma. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 63-70.
- Rougier A. Czy promieniowanie UVA jest niebezpieczne? *Postępy Dermatologii* 1999; XVI: 351-7.
- Raszeja-Kotelba B. Problemy dermatologiczne procesu starzenia się. W: *Estetyka starzenia. Materiały z Sesji Naukowo-Warsztatowej*. WSZPZiU, Poznań 17-18 listopada 2001; 17-24.
- Kuczyński S. Słońce, opalanie, fotostarzenie i kosmetyki promieniochronne. W: *Materiały z Sesji Naukowo-Warsztatowej*. WSZPZiU, Poznań 17-18 listopada 2001; 35-62.
- Dadej I, Wołowicz J. Rola UVA w patologii skóry. *Post Dermatol Alergol* 2003; 20: 170-5.
- Rubaj-Dudek E. Kosmetologiczne aspekty promieniowania ultrafioletowego. *Biuletyn Kosmetologiczny* 1998; 1: 12-7.
- Woznicka A, Lesiak A, Sysa-Jędrzejewska A. Mechanizmy działania terapeutycznego promieniowania ultrafioletowego na skórę. *Przegl Dermatol* 2002; 4: 303-6.
- Wolska H. Zewnętrzne środki chroniące przed światłem. *Dermatologia Estetyczna* 1999; 1: 20-7.
- Dalziel K. Aspects of cutaneous aging. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 315-23.
- Ambroziak M, Langer A. Uszkodzenia posłoneczne skóry i stany przedrakowe: zapobieganie i leczenie. W: *Współczesne leczenie chorób skóry. Ośrodek Informacji Naukowej „POLFA”, Warszawa* 2002; 111-23.
- Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992; 256: 628-32.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Mitochondria decay in aging. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 161-70.
- Yang JH, Lee HC, Lin KJ, Wei YH. A specific 4977-bp deletion of mitochondria DNA in human aging skin. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 386-90.
- Yang JH, Lee HC, Wei YH. Photoaging-associated mitochondria DNA length mutation in human ageing skin. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 641-8.
- Berneburg M, Gattermann N, Stege H, et al. Chronically ultraviolet-exposed human skin shows a higher mutation frequency of mitochondria DNA as compared to unexposed skin and the hematopoietic system. *Photochem Photobiol* 1997; 66: 271-5.
- Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990; 61: 203-12.
- Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462-70.
- Karin M, Liu Z, Zandi E. AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 240-6.
- Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene* 2001; 20: 2413-23.
- Stetler-Stevenson WG, Yu AE. Proteases in invasion: matrix metalloproteinases. *Semin Cancer Biol* 2001; 11: 143-52.
- Senftleben U, Karin M. The IKK/NF-kappaB pathway. *Crit Care Med* 2002; 30 (1 Suppl): S18-26.
- Yamamoto Y, Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2001; 17: 135-42.

29. Chung KY, Agarwal A, Uitto J, Mauviel A. An AP-1 binding sequence is essential for regulation of human alpha2 (I) collagen (COL1A2) promoter activity by transforming growth factor beta. *J Biol Chem* 1996; 271: 3272-8.
30. Wenk J, Brenneisen P, Wlaschek M, et al. Stable overexpression of manganese superoxide dismutase in mitochondria identifies hydrogen peroxide as a major oxidant in the AP-1-mediated induction of matrix-degrading metalloproteinase-1. *J Biol Chem* 1999; 274: 25869-76.
31. Wąsik F, Białynicki-Birula R. Znamiona i zaburzenia barwnikowe. W: *Dermatologia pediatryczna. Tom II. Miklaszewska M, Wąsik F. (red.). Volumed, Wrocław 2000; 481-501.*
32. Wolska H. Przebarwienia skóry i ich leczenie. *Dermatologia Estetyczna* 2000; 2: 64-74.
33. Paulinek A. Przemiany kolagenu w procesie starzenia skóry. *Wiadomości PTK* 2002; 5: 25-7.
34. Roelandts R. Shedding light on sunscreens. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 147-57.
35. Ananthaswamy HN, Loughlin SM, Cox P, et al. Sunlight and skin cancer: inhibition of p53 mutations in UV-irradiated mouse skin by sunscreens. *Nat Med* 1997; 3: 510-4.
36. Boyd AS, Naylor M, Cameron GS, et al. The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes of dermatoheliosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 941-6.
37. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329: 1147-51.
38. Darlington S, Williams G, Neale R, et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 139: 451-5.
39. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and beta-carotene supplementation in prevention of basal-cell and land squamous cell carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1038.
40. Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, et al. Prevention of ultraviolet-light-induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet* 1991; 338: 1419-22.
41. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, et al. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled study. *JAMA* 2000; 283: 2955-60.
42. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health* 2002; 92: 1173-7.
43. Bystrzanowska D. Preparaty ochronne przed UV. *Ars Medica Aesthetica* 2006; 1: 55-6.
44. Lowe NJ. An overview of ultraviolet radiation, sunscreens, and photo-induced dermatoses. *Dermatol Clin* 2006; 24: 9-17.
45. Wolf R, Wolf D, Pierfrancesco M, Ruocco V. Sunscreens. *Clin Dermatol* 2001; 19: 452-9.
46. Tanner PR. Sunscreen product formulation. *Dermatol Clin* 2006; 24: 53-62.
47. Nash JF. Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreen products. *Dermatol Clin* 2006; 24: 35-51.
48. Nusgens BV, Humbert P, Rougier A, et al. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 853-9.
49. Boelsma E, Hendriks HF, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 853-64.
50. Roe DA. Current etiologies and cutaneous sings of vitamin deficiencies. In: *Nutrition and the Skin. Contemporary Issues in Clinical Nutrition.* Roe DA (ed.). Alan R Liss Inc. New York 1986; 81-98.
51. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H i wsp. Zaburzenia witaminowe. W: *Dermatologia. Tom II. Gliński W (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004; 1283-95.*
52. Rosińska A, Niestrata Z, Cichy W. Wpływ składników pokarmowych na stan fizykochemiczny skóry. *Przegl Dermatol* 2006; 3: 325-31.
53. Gollnick HP, Hopfenmuller W, Hemmes C, et al. Systemic beta carotene plus topical UV sunscreen are an optimal protection against harmful effects of natural UV-sunlight: results of the Berlin-Eilath study. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 200-5.
54. Heinrich U, Wiebusch M, Tronnier H. Photoprotection from ingested carotenoids. *Cosm Toilet* 1998; 113: 61-70.
55. Heber D, Qing-Yi L. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med* 2002; 227: 920-3.
56. Baschong W, Artmann C, Hueglin D, Roeding J. Direct evidence for bioconversion of vitamin E acetate into vitamin E: an ex vivo study in viable human skin. *J Cosmet Sci* 2001; 52: 155-61.
57. Fuchs J, Groth N, Herrling T. In vivo measurement of oxidative stress status in human skin. *Methods Enzymol* 2002; 352: 333-9.
58. Draelos ZD, Dover JS. Kosmeceutyki. Urban & Partner, Wrocław 2005; 29-51.