

Proces starzenia się skóry

Skin aging process

STRESZCZENIE ABSTRACT

Starzenie jest procesem zakodowanych zmian w organizmie i modyfikacji, spowodowanych negatywnymi czynnikami środowiska zewnętrznego. Skóra ulega starzeniu szybciej niż inne narządy ciała, ponieważ jest bezpośrednio narażona na działanie czynników zewnętrznych wpływających na nią destrukcyjnie. Wieloczynnikowe działanie, regulowane przez czynniki genetyczne oraz środowiskowe, powoduje powolną degradację prawidłowo działającego organu. Głównymi objawami starzenia są: zmarszczki (powierzchniowe i głębokie czy statyczne i dynamiczne), suchość, bladość i ziemisty kolor skóry, utrata owalu twarzy, obniżona jędrność oraz liczne przebarwienia. Skutki te spowodowane są zmianami w strukturze biokolidów komórkowych, niewiążących wystarczającej ilości wody w swoich strukturach, przez co w poszczególnych warstwach skóry zachodzą różnorodne zmiany. Aby lepiej zrozumieć zjawisko starzenia, naukowcy opracowali następujące teorie: genową, zaburzeń białkowych, ograniczonej liczby podziałów komórkowych – teorię Hayflicka, błonową (membranową) oraz mitochondrialną. Czynniki starzenia się komórek skóry można podzielić na czynniki wewnątrzpochodne (m.in. odpowiedź immunologiczna, zmiany endokrynologiczne) oraz zewnątrzpochodne (największą rolę odgrywa promieniowanie UV). Oprócz destrukcyjnego działania promieni UV na komórki skóry, fotostarzenie jest wzmacniane przez takie czynniki, jak: zanieczyszczenie powietrza, brak snu lub palenie tytoniu. Na kondycję skóry nie bez znaczenia pozostaje wpływ patologicznego działania układu hormonalnego, a także przebyte choroby. Skóra, ulegająca procesom starzenia, charakteryzuje się ścięceniem, szarością, mniejszą elastycznością występującą na twarzy, szyi i dekolcie, na grzbietowej powierzchni dłoni oraz przedramion. Ważnymi aspektami w codziennej pielęgnacji skóry dojrzałej jest złuszczenie naskórka, stymulacja fibroblastów, stosowanie składników napinających, antyoksydantów oraz tworzenie filmu ochronnego na skórze.

Aging is a process of two resultants: coded changes in the body and modifications caused by negative external environmental factors. Skin ages faster than other body organs because it is directly exposed to external factors that affect it destructively. Multivariate action regulated by genetic and environmental factors lead to slow degradation of a properly functioning body. The main symptoms of aging are: wrinkles (surface and deep or static and dynamic), dryness, pale and oily skin, loss of oval face, reduced firmness and numerous blemishes. These effects are due to changes in the structure of cellular biocolides, which do not bind enough water in their structures, resulting in variations in skin layers. To understand better the phenomenon of aging, scientists have developed the following theories: gene, protein disorders, limited number of cell divisions – Hayflic, membrane (membrane) and mitochondrial theory. Aging factors of skin cells can be divided into internal factors (e.g. immune response, endocrine changes) and extrinsic ones (the most important role is UV radiation). In addition to the destructive effects of UV rays on skin cells, photoaging is enhanced by factors such as air pollution, lack of sleep, or smoking. The pathological effect of the hormonal system, as well as the disease, is not without significance. Skin undergoing aging processes is characterized by thinning, graying, poorer elasticity on the face, neck and neckline, on the dorsal surface of hands and forearms. Important aspects in the daily care of mature skin is epidermal exfoliation, fibroblast stimulation, the use of tensioning components, antioxidants and the formation of a protective film on the skin.

SŁOWA KLUCZOWE: starzenie, skóra, teorie starzenia, fotostarzenie

KEY WORDS: aging, skin, aging theories, photoaging

WPROWADZENIE

Starzenie się skóry to proces biologiczny i nieunikniony, który postępując z wiekiem, powoduje zmiany w wyglądzie, strukturze skóry oraz zmiany degradacyjne w jej warstwach. Do czynników powodujących zmiany w skórze zalicza się: czynniki endogenne (wewnątrzpochodne) oraz egzogenne (zewnętrzne). Do pierwszych należy: wiek (starzenie się chronologiczne), poziom hormonów (starzenie menopauzalne), mimika (miostarzenie), działanie wolnych rodników, nieprawidłowe działanie układu odpornościowego (immunologicznego), odkładanie się w organizmie toksyn, uwarunkowania genetyczne. Do czynników egzogennych zalicza się: dym papierosowy, różnego rodzaju zanieczyszczenia środowiska, klimat, promieniowanie ultrafioletowe UV – nadmierna ekspozycja (fotostarzenie), działanie wysuszające wiatru, nieprawidłowa dieta, infekcje organizmu, niewłaściwa pielęgnacja skóry, niehigieniczny tryb życia oraz stres [1-7]. Skóra ulega starzeniu szybciej niż inne narządy ciała, ponieważ jest bezpośrednio narażona na działanie czynników zewnętrznych, które wpływają destrukcyjnie na ten organ. Wieloczynnikowe działanie regulowane przez czynniki genetyczne oraz środowiskowe powoduje powolną degradację prawidłowo działającego organu (skóry) [8]. Około 30. roku życia skóra zaczyna się starzeć pod względem fizjologicznym. Zmniejsza się ilość substancji lipidowych w płaszczu hydrolipidowym, zwiększa się proces transepidermalnej utraty wody TEWL (*Transepidermal Water Loss*), skóra jest bardziej przepuszczalna [9]. Głównymi objawami starzenia są: zmarszczki, które można podzielić na powierzchniowe (mniej niż 0,05 mm głębokości w głąb skóry) i głębokie (głębsze niż 0,05 mm), a także suchość, bladeść, ziemisty odcień cery, utrata jędrności i elastyczności (co przyczynia się do zniekształcenia owalu twarzy) oraz przebarwienia. Skutki te spowodowane są zmianami w strukturze biokoloidów komórkowych, niewiążących wystarczającej ilości wody w skórze, przez co w warstwach skóry zachodzą liczne zmiany. W naskórku dochodzi do zaburzeń tkankowych, nieprawidłowości z wytwarzaniu naturalnych czynników nawilżających NMF (*Natural Moisturizing Factor*), w wyniku czego dochodzi do zwiększenia TEWL. Następuje też nadmierna keratynizacja. Naskórek jest suchy, szorstki, łuszczący, powstają powierzchniowe przebarwienia (skutki zaburzeń funkcjonowania melanocytów).

Warstwa ziarnista oraz kolczysta ulegają ścieńczeniu, a warstwa rozrodcza (żywa) zmniejsza aktywność podziałową swoich komórek. W warstwie rogowej występują ceramidy, które wchodzi w skład cementu międzykomórkowego – ich produkcja około 40. roku życia zostaje zatrzymana. Zmiany obejmują także łączność naskórka ze skórą właściwą, co jest przyczyną mniejszej wymiany składników odżywczych. W skórze właściwej następują zmiany w strukturze białek (kolagenu i elastyny) produkowanych przez fibroblasty. Białka te odpowiedzialne są za rozciągliwość i elastyczność skóry [4, 9]. Zmienia się usieciowanie włókien podporowych (jest chaotyczne, rozmieszczenie jest nieregularne). Następuje zmniejszenie ilości produkowanych glikozoaminoglikanów (GAG), w tym ważnego dla skóry kwasu hialuronowego (HA). W wyniku tych procesów obniża się sprężystość i elastyczność skóry i zwiększa się ilość głębokich zmarszczek [10, 11]. W wieku dojrzalym dochodzi również do zmian w głębszych warstwach skóry. W skórze właściwej zauważyć można znaczne zwiększenie się grubości ścian naczyń krwionośnych [4]. Natomiast tkanka podskórna przerasta lub całkowicie zanika [12].

RODZAJE ZMARSZCZEK

Wyróżnia się dwa główne typy zmarszczek: dynamiczne i statyczne. Te pierwsze związane są z ruchem mięśni i zalicza się do nich zmarszczki mimiczne. Wywołane są one zaginaniem mało elastycznej skóry poprzez ruchy mięśni twarzy. Początkowo są powierzchniowe, odwracalne (związane z dużą jędrnością skóry), jednak z upływem czasu stają się utrwalone i pozostają na stałe. Zmarszczki statyczne nie są wywołane ruchem mięśni. Mają związek z trybem życia i są uwarunkowane genetycznie. Do nich należą zmarszczki: postojenne (występujące częściej u osób, u których skóra jest poddawana częstej ekspozycji słonecznej, charakter głębokich bruzd, wynikający z silnego pogrubienia warstwy rogowej naskórka), senne (załamania skóry, które zostały utrwalone podczas ułożenia skóry w czasie snu), grawitacyjne (naturalny proces starzenia się skóry, skóra i tkanka podskórna przemieszcza się w dół pod wpływem sił ciężenia) [13].

TEORIE STARZENIA SIĘ SKÓRY

TEORIA GENOWA

Teoria ta zakłada, że MLS (*maximum life span*), czyli genetycznie uwarunkowany maksymalny czas życia

organizmu, dla gatunku ludzkiego wynosi 110-120 lat. Dowodem na prawdziwość tej teorii są wyniki obserwacji zamrożonych fibroblastów. Gilhar wraz ze współpracownikami wykazali, że komórki te (zamrożone na 30 lat i odmrożone po określonym czasie) cechuje pamięć (wyznaczony program życiowy) oraz zakodowany termin końca ich życia [14]. „Pamięć komórkowa” wywołuje spowolnienie produkcji przez komórki skóry włókien podporowych oraz zmniejsza zdolność regeneracyjną naskórka. Ekspresja genów, która jest odpowiedzialna za proliferację, ulega zmniejszeniu, powodując hamowanie procesów wzrostu, a wzmożenie procesów zanikowych [14-18]. Zakodowane informacje znajdują się w DNA (w jądrze komórek skóry), są to geny odpowiadające za tempo starzenia się [17, 18]. Skutki tlenowego metabolizmu komórkowego prowadzą do powstania wolnych rodników, które uszkadzają strukturę komórkową (białek i materiałów genetycznych) [10]. Zidentyfikowano ok. 100 genów, które mogą być odpowiedzialne za starzenie. Są to geny:

- warunkujące odpowiedź na stres (chroniące przed procesami oksydacji – SOD2),
- odpowiedzialne za apoptozę komórek nowotworowych (białko p53),
- odpowiedzialne za naprawę uszkodzonego DNA (kodujące enzym helikaza DNA),
- regulujące substancje energetyczne (poziom wzrostu, metabolizm insuliny),
- warunkujące podziały komórkowe (telomerazy) [10, 19-21].

TEORIA ZABURZEŃ BIAŁKOWYCH

Proces upośledzenia syntezy białek ma również związek z procesami starzenia się. Maleje on o ok. 20% do nawet 80%, co upośledza funkcjonowanie organizmu [22, 23]. Homeostaza w naskórku jest regulowana przez proces zaprogramowanej śmierci (apoptozy). Mechanizm ten umożliwia usuwanie zużytych czy uszkodzonych komórek. Przekazywanie sygnału odbywa się drogami: wewnątrz- lub zewnątrzpochodnymi. W drodze wewnątrzpochodnej sygnał o apoptozie pochodzi od białkowych czynników wewnątrz komórki, które nie są związane z receptorami występującymi w błonie komórkowej, ale związanych z mitochondriami. Aktywować zaprogramowaną śmierć mogą: wolne rodniki, wirusy, toksyny oraz promieniowanie. Gdy dochodzi do uszkodzenia DNA, zostają uruchomione procesy naprawcze, a także dochodzi do ekspresji cyto-

plazmatycznych białek proapoptycznych wbudowanych wewnątrz błony mitochondrialnej. Sygnał pochodzący z zewnątrz komórki jest przekazywany na receptory śmierci (zidentyfikowano 8 różnych białek) zlokalizowanych w błonie komórkowej. Zalicza się do nich następujące rodziny białek: rodzina receptora czynnika martwicy nowotworów (TNFR1), receptor śmierci 3 (DR3), p75NTR, rodzina receptora CD95 (CD95/FAS) oraz rodzina receptora dla liganda powiązane z czynnikiem martwicy nowotworów, wywołującego apoptozę (TNF – *related apoptosis – inducing ligand receptor*; TRAIL) [23, 24].

TEORIA OGRANICZONEJ LICZBY PODZIAŁÓW KOMÓRKI – TEORIA HAYFLICKA

Teoria ta dowodzi, że wraz z upływem czasu następuje zmniejszenie aktywności telomerazy. Jest to enzym odpowiedzialny za replikację chromosomów. Hayflick w swoich badaniach *in vitro* określił ilość możliwych podziałów prawidłowych komórek [25, 26]. Fibroblasty, jako komórki skóry właściwej, dzielą się po kilka razy, a potem obumierają w warunkach *in vitro*. Jest to uzależnione od wieku (komórki młodej osoby w porównaniu z osobą dorosłą dzielą się znacznie częściej). Hayflick określił limit podziałów komórkowych, który wynosi 50-60 podziałów [25]. Kolejne podziały doprowadzają do skracania telomerów, a następnie do apoptozy [27]. Zanik telomerazy powoduje utratę (zniszczenie) ważnych informacji potrzebnych do życia komórki [28-30].

TEORIA BŁONOWA (MEMBRANOWA)

Teoria profesora Imra Zs-Nagy (Uniwersytet w Debreczynie, Węgry) zakłada, że z pogłębionymi procesami starzenia organizmu zmienia się także struktura (skład) błon komórkowych [31]. Mianowicie zmniejsza się ilość wody, a zwiększa się zawartość składników lipidowych, które mogą powodować utrudnienia transportu składników przez błony komórkowe, powodując wzrost ich sztywności [32, 33].

TEORIA MITOCHONDRIALNA

Z wiekiem maleje liczba i aktywność mitochondriów, w wyniku czego następuje zmniejszenie produkcji ATP (adenozynotryfosforanu). Prowadzi to do zwiększonej ilości uszkodzeń (bez możliwości naprawy) i zmniejszonej samoregeneracji komórek [10, 34]. Warto podkreślić, że głównym czynnikiem tych zmian jest zły sposób odżywiania się. Nadmierna ilość składników odży-

czych będzie nasilać proces lipoperoksydacji i glukozytacji, przyczyniających się do powstawania wolnych rodników (powodujących uszkodzenia błon komórkowych oraz materiału genetycznego komórki) [35].

WPŁYW ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ NA PROCES STARZENIA SIĘ SKÓRY ORAZ ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE SKÓRY

Wraz z procesem starzenia się skóry zmniejsza się liczba efektorowych komórek układu immunologicznego. Komórki te ulegają zmianom poprzez skrócenie wypustek dendrytycznych. Skutkiem tego jest wywołanie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej, a w konsekwencji dochodzi do zmian chorobowych [36]. W starszym wieku zmniejsza się także ilość 7-dehydrocholesterolu (prekursora witaminy D₃), powodując pogorszenie funkcji barierowych skóry, zaburzenia procesów złuszczenia oraz uwidocznienie objawów jej starzenia [37].

FOTOSTARZENIE

Spośród czynników zewnątrzpochodnych największą rolę odgrywa promieniowanie UV. Fotostarzenie jest wzmacniane przez takie czynniki, jak: zanieczyszczenie powietrza, brak snu czy palenie tytoniu. Nie bez znaczenia jest rola układu hormonalnego, a także przebyte choroby [41, 42]. Skutki biologicznego działania promieniowania UV na skórę są zależne od natężenia oraz długości fali. Działanie słońca wiąże się z emisją promieniowania elektromagnetycznego (promieniowanie podczerwone o długości fali >800 nm, światło widzialne w zakresie 400-800 nm oraz promieniowanie ultrafioletowe). Wyróżnia się 3 rodzaje promieniowania UV: UVC, UVB i UVA. Promieniowanie UVC, działające w zakresie 100-290 nm (wysokoenergetyczne), nie dociera do powierzchni Ziemi, ponieważ prawie w całości jest zatrzymywane przez warstwę ozonową atmosfery. Jest to promieniowanie uszkodzające rogówkę, rumieniotwórcze oraz bakterioobójcze, uszkodzając tkanki żywe (zniszczeniu ulegają białka i kwasy nukleinowe). Promieniowanie UVB o długości fali 290-320 nm (o wysokiej energii) nie dociera do skóry właściwej, ale penetruje powierzchniowe warstwy skóry. Powoduje poważne oparzenia skóry, stany zapalne, przyspiesza także syntezę melaniny, przyczynia

się do nadmiernego rogowacenia naskórka. Zakres tych fal powoduje dimeryzację zasad pirymidynowych w kwasach nukleinowych. Jest to czynnik mutageny i kancerogeny. Promieniowanie UVB jest zatrzymywane w 90% przez warstwę rogową naskórka. Promieniowanie UVA działa w zakresie 320-400 nm (niskoenergetyczne), które przechodzi przez szyby i tekstyla bawełniane oraz niektóre tworzywa sztuczne. W 50% przenika do warstwy siateczkowej i brodawkowatej skóry właściwej [9, 38-40]. UVA wywołuje przyspieszenie pigmentacji skóry, powodując uwalnianie melaniny z melanosomów oraz przejście do keratynocytów naskórka. Jest główną przyczyną reakcji fotoalergiczych i fototoksycznych. Docierając do głębokich warstw skóry, uszkodza ścianki naczyń krwionośnych, powoduje sieciowanie białek fibrylarnych. Promieniowanie to również wywołuje dimeryzację zasad pirymidynowych w kwasach nukleinowych i jest czynnikiem mutagenym i kancerogenym [9]. Występują reakcje wczesne w postaci rumienia, oparzeń słonecznych, a także reakcje odległe, związane z uszkodzeniami skóry na poziomie biologicznym oraz molekularnym [39, 40]. Do cech histologicznych procesów fotostarzenia się skóry zalicza się:

- pogrubienie warstwy rogowej wskutek degradacji desmosomów,
- tworzenie się mikroszczelin i konglomeratów komórek częściowo oderwanych,
- uszkodzenie melanocytów (zwiększenie ich liczby, hiperplazja, dysplazja, proliferacja),
- naskórkowe inkluzyjne cysty,
- przerost gruczołów łojowych,
- mieszkową hiperkeratozę,
- uszkodzenia DNA keratynocytów,
- apoptozę,
- dysplazję,
- pogrubienie włókien elastynowych oraz chaotyczne ich ułożenie,
- zjawisko elastozy,
- zwyrodnienie włókien kolagenowych,
- pogrubienie ścian naczyń krwionośnych w skórze, teleangietyczne naczynia [22].

Natomiast do cech klinicznych fotostarzenia skóry należy: suchy łuszczący się, szorstki, pogrubiały naskórek, przebarwienia, piegi, plamy soczewicowate, słoneczne, gwieździste plamy odbarwione, blizny rzeźkome, prosaki postłoneczne, zaskórniki słoneczne, teleangietyktazje, zapalenie skóry po nasłonecznieniu, żółta-

we guzki, szorstkie zgrubienia skóry, rozszerzone ujścia z wydobywającą się wydzieliną łojową, pogrubienie skóry, głębokie zmarszczki i bruzdy, obwisłość skóry, rogowacenie słoneczne, nowotwory podstawnokomórkowe i kolczystokomórkowe, czerniak [22].

OBRAZ KLINICZNY STARZENIA SIĘ SKÓRY

Skóra, ulegająca procesom starzenia, charakteryzuje się ścięciem, szarością, mniejszą elastycznością występującą na twarzy, szyi i dekolcie, na grzbietowej powierzchni dłoni oraz przedramion. Pojawiają się powierzchniowe zmarszczki w okolicy oczodołów tzw. kurze łapki, a zmarszczki głębokie występują w postaci poziomych oraz pionowych bruzd na czole, w dolnej części twarzy oraz szyi, a w konsekwencji pojawiają się głębokie zmarszczki także w okolicy oczodołów. Z wiekiem następuje sukcesywne opadanie owalu twarzy, związane z siłami grawitacji oraz degradacją włókien kolagenowych, elastynowych i retikuliny skóry właściwej. Widoczna jest redukcja tkanki podskórnej oraz zapadanie się policzków, co wywołuje zmiany w proporcji twarzy. W wyniku ciągłej pracy mięśnia okrężnego ust skóra, która znajduje się nad mięśniem, jest coraz mniej sprężysta, co w konsekwencji powoduje powstanie „zmarszczek palacza”, „kodu kreskowego” [10, 22, 38, 41].

KIERUNKI PIELĘGNACJI SKÓRY STARCZEJ W CODZIENNEJ PIELĘGNACJI

Ważnymi aspektami w codziennej pielęgnacji skóry dojrzałej jest złuszczenie naskórka, polegające na usunięciu powierzchniowych warstw skóry, powodujące pobudzenie procesów regeneracyjnych, które zostały spowolnione poprzez nagromadzenie się warstwy rogowej. Przykładowe składniki aktywne stosowane w eksfoliacji to: retinoidy, AHA, BHA, enzymy roślinne [13].

Kolejnym kierunkiem w pielęgnacji jest stymulacja fibroblastów, odpowiedzialnych za produkcję kolagenu i elastyny, mukopolisacharydów, utrzymujących skórę w bardzo dobrej kondycji, np. retinol (wit. A), kwas askorbinowy (wit. C), fitoestrogeny [42]. Ważne jest też stosowanie substancji napinających (ich działanie polega na wykorzystaniu właściwości higroskopijnych) –

w efekcie otrzymuje się wygładzenie zmarszczek, ponieważ wiążą one wodę (pęcznieją) i wypełniają ubytki, np. kolagen, elastyna, kwas hialuronowy. Z wiekiem skóra ma uszkodzony płaszcz hydrolipidowy (jest przesuszona), dlatego kolejnym ważnym krokiem w pielęgnacji jest utworzenie filmu ochronnego. Do składników filmotwórczych zaliczyć można: skwalen, oleje roślinne, lanolinę, silikon. Nie należy też zapomnieć o ochronie przed działaniem wolnych rodników, czyli wysokoreaktywnych form tlenu, uszkadzających struktury skóry. Przykładowymi antyoksydantami są: retinol (pochodne wit. A), tokoferol (wit. E), kwas askorbinowy (wit. C), koenzym Q₁₀, glukonolakton, kwas ferulowy. Do mycia twarzy warto używać delikatnych mleczek czy płynów micelarnych oraz regularnie tonizować skórę, aplikować preparaty odżywcze i nawilżające, stosować filtry UV, unikać stresu i używek [13].

PODSUMOWANIE

Starość to naturalny proces wpisany w ludzkie geny. Powyższe zmiany histologiczne, kliniczne czy biochemiczne, które zachodzą w procesie starzenia się skóry, są złożone i różnorodne. Objawy starzenia się skóry często nie korelują z wiekiem, są cechą indywidualną każdego człowieka. Typowe dla skóry dojrzałej są zmiany pigmentacyjne, uszkodzenie płaszcza hydrolipidowego skóry, zmarszczki czy zmiany atroficzne, prowadzące do zmniejszenia objętości mięśni oraz degradacji tkanki tłuszczowej. Zrozumienie tych czynników może być pomocne w wytyczeniu kierunków działań prewencyjnych, które pozwolą na opóźnianie negatywnych skutków tych zmian.

LITERATURA

1. M. Ramos-e-Silva, S. Coelho da Silca Carneiro: *Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin*, J. Cosmet. Dermatol., 6, 2007, 40-50.
2. T.M. Callaghan, K.P. Wilhelm: *A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing*, Int. J. Cosmetic Sci., 30, 2008, 313-322.
3. B. Zegarska, M. Woźniak: *Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry*, Gerontol. Pol., 14, 2006, 153-159.
4. K. Olek-Hrab, A. Hawrylak, M. Czarnecka-Operacz: *Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry*, Post. Dermatol. Alergol., 5, 2008, 226-234.
5. A. Augustyniak, E. Skrzydlewska: *Zdolności antyoksydacyjne w starzejącym się organizmie*, Postępy Hig. Med. Dośw., 58, 2004, 194-201.

6. M. Yaar, B.A. Gilchrest: *Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function*, Clin. Geriatr. Med., 17, 2001, 617-630.
7. A. Gosain, L. DiPietro: *Aging and wound healing*, World J. Surg., 28, 2004, 321-326.
8. J. Batko: *Mechanizm procesu starzenia się. Nasza droga do kosmologii*, WSZPZiU, Poznań 2005.
9. E. Sikora, M. Olszańska, J. Ogonowski: *Chemia i technologia kosmetyków*, Wydawnictwo PK, Kraków 2013.
10. C. Guinot, D. Malvy, M. Tenenhaus: *Relative contribution of intrinsic vs. extrinsic to skin aging as determined by a validated skin age score*, Arch. Dermatol., 138, 2002, 1454-1460.
11. N.A. Fenske, C.W. Lober: *Structural and functional changes of normal aging skin*, J. Am. Acad. Dermatol., 15, 1986, 571-576.
12. W. Kasprzak, A. Mańkowska: *Fizjoterapia w kosmologii i medycynie estetycznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
13. M. Kaniewska: *Podstawy anatomiczno-dermatologiczne w kosmetyce*, Wydawnictwo Szkolne i Pedagogiczne, Warszawa 2013.
14. A. Gilhar, Y. Ullmann, R. Karry: *Ageing of human epidermis: the role of apoptosis. Fast and telomerase*, Br. J. Dermatol., 150, 2004, 56-63.
15. W. Dean, R.F. Morgan: *In defense of the concept of biological aging measurement: current status*, Arch. Gerontol. Geriatr., 7, 1988, 191-210.
16. P.U. Giacomoni, G. Rein: *A mechanistic model for the aging of human skin*, Micron., 35, 2004, 179-184.
17. C.E. Yu, J. Oshima, Y.H. Fu: *Positional cloning of the Werner's syndrome gene*, Science, 272, 1996, 258-262.
18. S. Beauregard, B.A. Gilchrest: *Syndromes of premature aging*, Dermatol. Clin., 5, 1987, 109-111.
19. R.C. Alsup: *Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts*, Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 1992, 101-114.
20. H. Vaziri, S. Benchimol: *Form telomere loss to p53 induction and activation of a DNA – damage pathway at senescence: the telomere loss/DNA damage model of cell aging*, Exp. Gerontol., 31, 1996, 295-298.
21. I. Hadshiew, M. Eller, B. Gilchrest: *Age-associated decrease in human DNA repair capacity: implications for the skin*, Age, 22, 1999, 45-48.
22. B.A. Gilchrest: *Skin aging 2003: recent advances and current concepts*, Cutis, 72, 2003, 5-10.
23. A. Gilhar, Y. Ullmann, R. Karry i wsp.: *Structural determinants of DISC function: New insights into death receptor-mediated apoptosis signaling*, Pharmacol. Ther., 2, 2013, 186-199.
24. L. Hayflick: *The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains*, Exp. Cell Res., 37, 1965, 614-636.
25. L. Hayflick: *Cell aging*, Springer Publishing Co., New York 1980.
26. K. Okuda, A. Bardequez, J.P. Gardner i wsp.: *Telomere length in the newborn*, Pediat. Res., 52, 2002, 377-381.
27. E.H. Blackburn: *Structure and function of telomeres*, Nature, 350, 1991, 569-572.
28. I. Davies: *The mechanisms of ageing*, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1992.
29. D.M. Milewicz, Z. Urban, C. Boyd: *Genetic disorders of the elastic fiber system*, Matrix Biol., 19, 2000, 471-480.
30. I. Zs-Nagy: *A membrane hypothesis of aging*, J. Theor. Biol., 75, 1978, 189-195.
31. M. Berneburg, T. Gremmel, V. Kurten i wsp.: *Creatine supplementation normalizes mutagenesis of mitochondrial DNA as well functional consequences*, J. Invest. Dermatol., 125, 2005, 220-225.
32. R. Ghadially, B.E. Brown, S. Sequeira-Martin: *The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in human and senescent murine model*, J. Clin. Invest., 95, 1995, 2281-2290.
33. M. Jurgowiak: *Ile przed nami?*, Wiedza i Życie, 10, 2005, 55-61.
34. M. Yaar, B.A. Gilchrest: *Aging versus photoaging: postulated mechanisms and effectors*, J. Invest. Dermatol. Symp. Proc., 3, 1998, 47-51.
35. D.N. Sauder: *Effect of age on epidermal immune function*, Dermatol. Clin., 4, 1986, 447-449.
36. M.F. Holick, L.Y. Matsuoka, J. Wortsman: *Age, vitamin D, and solar ultraviolet*, Lancet, 2, 1989, 1104-1107.
37. O. Braun-Falco, G. Plewig, H.H. Wolff, W.H.C. Burgdorf: *Dermatologia*, Wyd. Czelej, Lublin 2002.
38. M. Błaszczuk-Kostanecka, M. Wolska: *Dermatologia w praktyce*, PZWL, Warszawa 2005.
39. R. Baran, H. Maibach: *Textbook of cosmetic dermatology*, Martin Dunitz Ltd., Londyn 1998.
40. K. Kujawska-Dębiec, G. Broniarczyk-Dyła: *Wybrane choroby skóry spowodowane wpływem działania promieni słonecznych*, Post. Dermatol. Alergol., 2, 2008, 61-65.
41. B. Zegarska, W. Placek: *Co się dzieje w skórze w okresie menopauzy?*, Dermatol. Estet., 3, 2001, 212-214.
42. D. Jagła, K. Korzeniowska, M. Pawlarczyk: *Skóra kobiet w okresie menopauzy*, Farmacja współczesna, 5, 2012, 83-87.

Otrzymano/received: 06.12.2016

Poprawiono/corrected: 12.01.2017

Zaakceptowano/accepted: 05.02.2017

