

**Stan skóry  
wykładnikiem stanu zdrowia**

**Stan skóry  
wykładnikiem stanu zdrowia**

**redakcja  
Anna Goździalska i Jerzy Jaśkiewicz**

**Kraków 2012**

Rada Wydawnicza Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego:  
Klemens Budzowski, Maria Kapiszewska, Zbigniew Maciąg, Jacek M. Majchrowski

Recenzja: prof. nadzw. lek. med. Olgierd Smoleński

Projekt okładki: Joanna Sroka

Korekta: Margerita Krasnowolska

ISBN 978-83-7571-281-0

Copyright© by Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,  
Kraków 2012

Na zlecenie:

Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
[www.ka.edu.pl](http://www.ka.edu.pl)

Żadna część tej publikacji nie może być powielana ani magazynowana w sposób umożliwiający ponowne wykorzystanie, ani też rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie za pomocą środków elektronicznych, mechanicznych, kopiujących, nagrywających i innych, bez uprzedniej pisemnej zgody właściciela praw autorskich.

Wydawca:

Krakowskie Towarzystwo Edukacyjne sp. z o.o.

Oficyna Wydawnicza AFM

Kraków 2012

Sprzedaż detaliczną, hurtową i wysyłkową prowadzi:

Księgarnia u Frycza

Kampus Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków

tel./faks: (12) 252 45 93

e-mail: [ksiegarnia@kte.pl](mailto:ksiegarnia@kte.pl)

DTP:

Joanna Sroka

Druk i oprawa:

Krakowskie Towarzystwo Edukacyjne sp. z o.o.

## Spis treści

<i>Wstęp</i> .....	7
Marta Kowalewska, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz <i>Problemy seksualne ludzi otyłych w życiu społecznym – marginalizacja i fascynacja</i> .....	9
Karolina Witek, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz <i>Metaloproteinazy jako nowy wskaźnik diagnostyczny nowotworów skóry</i> .....	19
Jerzy Jaśkiewicz, Anna Goździalska, Dorota Lizak <i>Endokryny wpływ tkanki tłuszczowej na stan skóry</i> .....	31
Marta Kadzik-Wasył, Magdalena Jurzak <i>Wpływ hormonów na starzenie się skóry</i> .....	41
Aleksandra Broszencka, Marta Kowalewska <i>Cellulit jako defekt kosmetyczny i naturalne metody jego zwalczania</i> .....	53
Małgorzata Szklarczyk, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz <i>Choroby oraz pielęgnacja skóry głowy i włosów</i> .....	65
Justyna Lewandowska, Aleksandra Matuła <i>Łuszczyca – patogeneza, objawy, leczenie</i> .....	75
Patrycja Koczur, Katarzyna Kowalska <i>Pielęgnacja cery naczynkowej</i> .....	85
Martyna Ząbczyńska, Magdalena Jurzak <i>Zastosowanie hydroksykwasów w kosmetologii</i> .....	95
Anna Rudyk, Magdalena Jurzak <i>Składniki aktywne kosmetyków i dermokosmetyków stosowane w pielęgnacji skóry z atopowym zapaleniem</i> .....	107
Magdalena Jurzak, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz <i>Bezpieczne stosowanie współczesnych kosmetyków</i> .....	121
Jagoda Drag, Anna Gawędzka, Magdalena Jurzak <i>Hodowla skóry – techniki molekularne w kosmetologii</i> .....	139

## Wstęp

Skóra to narząd pełniący rozliczne funkcje, które warunkują stan zdrowia organizmu człowieka. Równocześnie dzieli ona i łączy środowisko zewnętrzne, w którym żyje człowiek z jego środowiskiem wewnętrznym, znacząco też reguluje stan gospodarki wodno-elektrolitowej, aktywności termoregulacyjnej oraz funkcje ochronne i obronne. Należy podkreślić, że skóra jest jedynym narządem, którego zarówno stan makroskopowy, jak i mikroskopowy można łatwo postrzegać i oceniać.

Stan skóry zmienia się w ciągu całego życia człowieka, chociaż narząd ten zawsze pełni wszystkie podstawowe funkcje fizjologiczne. Szczególnego rodzaju funkcją jest aktywność socjalizująca i estetyzująca. Od wieków i we wszystkich kulturach tak kobiety, jak i mężczyźni, starali się upiększać stan swojej skóry. Stosowane techniki i metody „upiększające” zmieniały się wraz z postępem wiedzy medycznej i technicznej.

Niniejsza monografia obejmuje 12 prac, w których podano informacje o fizjologii i patologii skóry. W części prac opisane są obecnie stosowane techniki kosmetyczne, które w założeniu są zabiegami „upiększającymi”. Autorzy mają nadzieję, że treści zebranych publikacji będą przyczynkiem do pełniejszego poznania fizjologii skóry oraz podstaw kosmetyologii.

*dr Anna Goździalska*  
*prof. dr hab. med. Jerzy Jaśkiewicz*

**Marta Kowalewska, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz**

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## ***Problemy seksualne ludzi otyłych w życiu społecznym – marginalizacja i fascynacja***

**Streszczenie:** Otyłość jest chorobą, z którą boryka się coraz większy odsetek populacji współczesnego świata. Dotyczy to zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Otyłość ma negatywne konsekwencje dla różnych aspektów jakości życia, zwłaszcza wśród osób z otyłością olbrzymią. Osoby otyłe mają bowiem wiele fizycznych i psychicznych ograniczeń do pokonania, dlatego otyłość wiąże się z gorszą jakością życia – zależną od zdrowia oraz z gorszym dobrostanem psychicznym. Psychiczna potrzeba kontaktów seksualnych i fizyczna możliwość ich spełnienia dają natomiast podstawy do budowania poczucia wartości, godności i oceny samego siebie w roli partnera życiowego i seksualnego. Ludzie otyli w przeważającej większości z powodu kompleksów mają zaniżoną samoocenę, a tym samym utrudniony dostęp do inicjowania kontaktów intymnych. Dlatego celem psychologicznego leczenia otyłości jest wzmacnianie poczucia własnej wartości, kształtowanie siły woli oraz odporności na stres i doskonalenie umiejętności radzenia sobie z negatywnymi emocjami.

**Słowa kluczowe:** otyłość, marginalizacja, problemy społeczne

**Abstract:** Obesity is a disease which is facing a growing proportion of the population of the modern world. This applies to both women and men. Obesity causes a negative impact on various aspects of quality of life, especially among patients with morbid obesity. Obese people have had great physical and mental limitations to overcome. Therefore, obesity is associated with poorer quality of life depends on the health and welfare of poorer mental health. Psychological need for sexual and physical opportunity to meet them on the other hand provide a basis for building self-esteem, dignity and self-assessment as a partner and sexual life. Obese people in the cause of the vast majority of the complexes have low self-esteem, and thus limited access to initiate male-female relations. Therefore, the purpose of psychological treatment of obesity is to enhance self-esteem, willpower and the development of resistance to stress and coping skills with negative emotions.

**Key words:** obesity, marginalization, social problems

Marginalizacja jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, ponieważ jej zakres mieści się w granicach nauk społecznych, takich jak polityka społeczna, politologia czy pedagogika i psychologia. W ostatnich latach problematyka marginalizacji i społecznego wykluczenia nabrała większego znaczenia z powodu nasilających się problemów społecznych. Marginalizacja społeczna oznacza nieuczestniczenie jednostek lub grup społecznych w życiu podstawowych instytucji porządku społecznego i jest przeciwieństwem integracji

[4]. Jest zjawiskiem wieloaspektowym, ponieważ dotyczy różnych sfer życia jednostek czy grup, które wypychane są z życia społecznego. Za J. Tischnerem [14], można filozoficznie stwierdzić, że marginalizacja to „ucieczka człowieka od człowieka”. Może ona być rozpatrywana jako zerwanie dialogu z drugim człowiekiem oraz jako dystans fizyczny między jednostkami. Pomimo faktu, że z biegiem czasu wzrasta poziom życia ludzi w społeczeństwach o wysokim i średnim rozwoju cywilizacji, to jednak z drugiej strony zwiększa się udział osób niekorzystających z dobrodziejstw wzrostu gospodarczego. Rodzi to zróżnicowanie społeczne, które powoduje obniżenie stopnia integracji wielu jednostek i rodzin. Kumulacja czynników i niekorzystnych cech w różnych wymiarach życia społecznego sprzyja procesowi marginalizacji [7]. Może ona przybierać różne postacie i przebieg, jest procesem ciągłym lub skokowym. Może przebiegać dynamicznie lub mieć charakter dynamiczno-statyczny, ale zarówno w jednym, jak i w drugim przypadku prowadzi w konsekwencji do wykluczenia społecznego.

Wykluczenie z pojęciem marginalizacji ma wiele wspólnych cech, a przez niektórych autorów nazywane jest najpoważniejszą formą marginalizacji. Oznacza stopniowe załamywanie się więzi społecznych, które łączą jednostkę ze społeczeństwem. Wykluczenie społeczne dotyczy wielu obszarów życia społecznego, a grupy zagrożone wykluczeniem społecznym określa się mianem grup słabego ryzyka. Skutkami wykluczenia dla osób zagrożonych może być deprywacja potrzeb, bezradność, osłabienie więzi, izolacja, a nawet stygmatyzacja, rozpad więzi rodzinnych, osłabienie mechanizmu samokontroli oraz utrata poczucia tożsamości i celu w życiu. Oznacza też ograniczenie się jedynie do dóbr i usług, instytucji i praw podstawowych, z założenia należnych jednostce [1, 7]. Godność, podstawowe prawa człowieka i obywatela oraz przestrzeganie prawa do wartości, zostają zaburzone u jednostek, którym zagraża wykluczenie społeczne. Człowiek wykluczony ma często świadomość utraty lub zagrożenia emocjonalnych kontaktów z innymi ludźmi. To doprowadza do samotności, a gdy biologiczna egzystencja jest zagrożona, a kontakty interpersonalne zostają przerwane, rodzi się poczucie samotności i izolacji.

Pojęcie marginalizacji i wykluczenia społecznego mają odmienną konotację ideologiczną. Koncepcja wykluczenia obarcza społeczność odpowiedzialnością za proces wyłączenia ze wspólnoty niektórych ich członków, natomiast marginalizacja wskazuje na sprzężenie zwrotne między czynnikami systemowymi a zachowaniem jednostek [7].

Obraz własnego ciała jest jednocześnie wizerunkiem siebie. Istnieje szereg powodów wykluczenia jednostki z życia społecznego, a jednym z nich

może stać się odmienny od standardowego wygląd osób otyłych. Osoby otyłe zaczynają doświadczać marginalizacji społecznej. Bycie otyłym oznacza bycie chorym. Otyłość zawiera w sobie wiele negatywnych wielkości – dosłownie i w przenośni. W związku z tym przyznanie się jednostki do tego, że nie ma normalnej wagi jest czymś, co obniża jej samoocenę. Z jednej strony jest bardziej świadoma tego faktu, ale z drugiej czuje się gorzej. Ludzie różnią się wyglądem, ale niektórzy odbiegają od normy bardziej niż inni. Ponadto współczesne społeczeństwo coraz bardziej przejmuje się wyglądem i dążeniem do piękna cielesnego. Pomimo oficjalnych deklaracji, wygląd ma znaczenie – pierwsze wrażenia i stereotypy oparte na wyglądzie wpływają na wzajemne postrzeganie ludzi. Z wyglądu, który w jakikolwiek sposób odróżnia się od „normy” dla wielu osób, a także dla ich rodzin i przyjaciół, mogą płynąć daleko idące konsekwencje psychospołeczne. Dokładne ich zrozumienie jest utrudnione przez to, że należy brać pod uwagę różnorakie formy odmienności, w tym także spowodowane otyłością.

Jednak pomimo złożoności zmiennych, panuje zgoda co do najważniejszych problemów i trudności, na które się uskarżają ludzie otyli. Można je podzielić na: doświadczanie negatywnych emocji (takich, jak nieśmiałość, lęk czy depresja), szkodliwy wpływ na samoocenę (zwykle negatywne postrzeganie samego siebie i niskie poczucie własnej wartości z powodu własnych uczuć i relacji z innymi, trudności w interakcjach (związanych z natrętnymi pytaniami lub przypatrywaniem się) oraz konsekwencje behawioralne (unikanie kontaktów społecznych) [5, 7].

Wygląd fizyczny, w tym również masa ciała, jest jednym z podstawowych elementów kształtujących tożsamość człowieka, wpływa również zasadniczo na poczucie własnej wartości. Uroda i wygląd zewnętrzny są pierwszymi czynnikami, które rzutują na postępowanie człowieka w wyborze odpowiedniego partnera czy partnerki. Na jego podstawie tworzy się obraz własnego ciała, będący istotną częścią składową obrazu siebie. Obraz własnego ciała to wizerunek formowany w umyśle, który jest sposobem pojawiania się własnego ciała danej jednostki. Na powstawanie i funkcjonowanie obrazu własnego ciała wpływają czynniki biologiczne, psychologiczne i społeczne, mają również zdolność wywoływania tego obrazu w umyśle. Gdy obraz ten powstaje pod wpływem bodźców wewnętrznych można mówić o wyobrażeniu własnego ciała. Wyobrażenie jest obrazem: twórczym, plastycznym, wyrazistym, szczegółowym, fragmentarycznym, projektowanym „do wewnątrz”, o małej dynamice zmian. Ponieważ wyobrażenia wpływają na myślenie, przeżywanie i działanie człowieka, ich treść oraz adekwatność do rzeczywistości mają zasadnicze znaczenie. Szczególnie dotyczy to wyobraże-

nia samego siebie, które jest aktywne we wszystkich sferach funkcjonowania danej jednostki. Wizerunek ciała, jako najbardziej reprezentatywna część struktury „ja”, wiąże się z jakością życia. Negatywna samoocena w zakresie wyglądu zewnętrznego łączy się z niską samooceną w sferze społecznej (brak poczucia akceptacji otoczenia), poznawczej (brak poczucia kontroli, niska ocena własnej inteligencji, niezdolność realizowania planów życiowych) oraz emocjonalnej (pesymizm, stany obniżonego nastroju) [10, 15].

Źródłem niezadowolenia z wyglądu może być nie tylko istniejąca, łatwa do zaobserwowania nadwaga, ale również utrzymujące się przekonanie o tym, że jest się za grubym. Jeśli u podłoża funkcjonowania człowieka tkwi przekonanie o własnej nieatrakcyjności, to nie pozwala ono skoncentrować się na własnych odczuciach i „dostroić się” do partnera, lecz każe czujnie śledzić jego reakcje. Taka kontrola nie pozwala na spontaniczność podczas kontaktu seksualnego. Poczucie braku atrakcyjności własnego ciała, lęk przed oceną ze strony partnera/partnerki i wstyd – to wciąż uczucia, które wiele osób z nadwagą przeżywa w związku ze swoją seksualnością. Przyjemność seksualna zależy od otwartości na doznania seksualne. Jeśli osoba z nadwagą źle ocenia swój wygląd, to czuje się spięta, nieatrakcyjna i bezwartościowa. W świadomości takich osób rodzi się wtedy przekonanie, że nie zasługują na przyjemność. Taka postawa psychiczna nie sprzyja satysfakcji z seksu.

Do zaburzeń seksualnych u osób otyłych prowadzą także problemy psychologiczne: niska samoocena, brak akceptacji swojego ciała, stany depresyjne prowadzące do obniżenia libido. Jakość życia seksualnego zależy zarówno od kondycji fizycznej, jak i psychicznej. Osoby otyłe mogą mieć w sypialni wiele problemów wynikających z nadmiaru kilogramów. Nadwaga i otyłość osłabiają przede wszystkim ogólną kondycję i wydolność organizmu, powodują, szybsze i silniejsze zmęczenie, zmniejszając ochotę na seks. Otyłość powoduje też zaburzenia w układzie krążenia – u mężczyzn zwężenie naczyń krwionośnych hamuje odpowiedni dopływ krwi do członka, co jest niezbędne do powstania i utrzymania wzwodu. Nadwaga oddziałuje również na gospodarkę hormonalną – u otyłych mężczyzn spada poziom testosteronu. Nadmiar kilogramów może także doprowadzić do cukrzycy, wskutek której dochodzi do uszkodzeń włókien nerwowych odpowiedzialnych za przewodzenie bodźców. Wielkość poszczególnych części ciała może czasem utrudniać lub uniemożliwiać uprawianie seksu w niektórych pozycjach [7]. Osoby otyłe często mają obniżoną samoocenę. Nie akceptują swojego ciała, wstydzą się go, więc trudniej jest im czerpać przyjemność ze stymulacji ciała i czuć się swobodnie w kontakcie seksualnym. W efekcie może to prowadzić do unikania kontaktów seksualnych.

Z punktu widzenia biologii, najistotniejszym celem seksu jest macierzyństwo i ojcostwo. Są one nagradzane bardzo silnym uczuciem przyjemności. Rodzicielstwo wzmacnia nie tylko więź rodzinną, ale też więź partnerską – to dzięki niemu utrzymuje się ona zwykle bardzo długo, wykraczając znacznie poza okres reprodukcji. Dziadkowie przecież opiekują się wnukami, a tym samym wspierają proces przenoszenia genów. Opisując ramy czasowe tych działań, należy uwzględnić, że zaczynają się już w okresie przedszkolnym i trwają aż do starości. W tej sytuacji dobór optymalnego partnera, szczególnie w przypadku kobiet, jest koniecznością szczególnie zakorzenioną w psychice (znacznie silniej niż u mężczyzn) [1].

Obszary marginalizacji seksualności kobiet otyłych można rozpatrywać jeszcze w innym istotnym zakresie. Zarówno założenia teoretyczne, jak i sama praktyka sytuują kobiety w najważniejszych wymiarach przestrzeni społecznej na pozycjach niższych od mężczyzn. Przypisuje się im o wiele więcej obowiązków i powinności, którym powinny sprostać chcąc funkcjonować zgodnie z wyznaczonymi wzorcami kulturowymi. Wśród obowiązków, za pomocą których współczesne społeczeństwo konstruuje kobietę i kobiecość, na pierwszy plan wysuwa się przede wszystkim obowiązek dbania o urodę, noszący wręcz znamiona „kultu” kobiecego ciała. Rozpowszechniony współcześnie typ zachowań to nic innego, jak narzucanie kobiecie nowych ograniczeń, prowadzących do określenia istoty i wartości kobiety poprzez pryzmat tego, w jaki sposób ukształtowana jest jej zewnętrzna powłoka. Konstruowane przez opinię publiczną, media, reklamę czy projektantów mody zasady, precyzujące jak powinno wyglądać ciało, dotyczą wprawdzie kobiet i mężczyzn, jednak w przypadku płci męskiej są to założenia bardzo ogólne, zredukowane do nakazu większej koncentracji na higienie osobistej. W przypadku natomiast kobiet niemalże każdy fragment ciała posiada dokładnie sprecyzowane wskazówki odnośnie do tego, ile centymetrów może liczyć i jak te centymetry mają być wypielęgnowane [5, 10].

Istota kobiecości jest prawie „od zawsze” wyrażana przez ciało; męskość natomiast to stan umysłu i charakter. Powinność bycia piękną, stanowiąca współczesną pułapkę polskich kobiet stała się obowiązkiem i wyzwaniem, któremu trudno sprostać. Kobiety są osądzone i definiowane przez wyznaczany kanon piękna, co więcej, oceny dokonuje nie tylko otoczenie, ale i sama kobieta, czego konsekwencją jest tworzenie własnego „ja” na podstawie wyglądu zewnętrznego. Pojawia się cały zestaw działań koniecznych do wykonania zabiegów i czynności, które mają spowodować osiągnięcie chociażby połowicznego sukcesu. Bez względu na zakres czynionych praktyk, kobiety i tak stoją na pozycji przegranej, wskazując na niewłaściwość

swoich ciał, pomimo „rzetelnej” pielęgnacji nie przypominają kobiet z czasopism. Im bardziej kobiece ciała są nieodpowiednie, tym bardziej starają się je „przerobić”, ulepszyć i dostosować do obowiązujących wymogów, gdyż nieodpowiedni wizerunek zewnętrzny traktowany jest jako bariera i przyczyna wykluczenia kobiet. Ponadto walka o sprostanie wytyczonym wzorom jest właściwie z góry skazana na porażkę, istniejące bowiem wzory kobiecości podlegają zmianom, wymuszając na kobietach nieustanną modyfikację i poprawianie samej siebie. Ciało kobiety dokładnie określone przez społeczne wymogi stało się podwładnym kultury konsumpcyjnej, wyznaczając kobiecie obowiązek nieustannej kontroli. Ciągłe monitorowanie urody i właściwego traktowania swojego ciała ma przynieść sukces we wszystkich dziedzinach życia. Zepchnięcie kobiety w system działań związanych z wyglądem jest dowodem na jej marginalizację. Można się jej dopatrywać w tworzeniu sztucznych ram spychających kobietę do funkcji odgrywania roli, jaką wybrała jej konsumpcja.

Stunkard i Mendelson [1] wyróżnili trzy obszary zaburzeń obrazu ciała u osób otyłych:

- 1) postrzeżenie własnego ciała jako nieatrakcyjnego i odrażającego,
- 2) przekonanie, że inni postrzegają ich jedynie przez pryzmat ich wagi,
- 3) trudności w relacjach z płcią przeciwną.

Kolejnym przykładem marginalizacji osób otyłych jest służba zdrowia. Z badań amerykańskich naukowców z Uniwersytetu Johnsa Hopkinsa, opublikowanych w czasopiśmie „Journal of General Internal Medicine” wynika, że otyli pacjenci są gorzej traktowani przez lekarzy niż pacjenci o normalnej wadze. Badacze przeprowadzili ankietę, z której wynikało, że im wyższy wskaźnik masy ciała (BMI) miał pacjent, tym mniejszy szacunek okazywał mu lekarz. Prowadząca badania dr Mary Margaret Huizinga, zauważyła również, że pacjenci szanowani przez lekarzy są zazwyczaj lepiej informowani o swojej chorobie. Brak szacunku prowadzi z kolei do tego, że niektóre osoby otyłe unikają wizyt u lekarza, a w konsekwencji ich stan zdrowia ulega pogorszeniu. Studenci medycyny mają zbyt małą wiedzę na temat uprzedzeń i dyskryminacji osób otyłych. Studia to najlepszy czas na to, by zwiększyć świadomość i wrażliwość przyszłych lekarzy. Uświadomienie sobie własnych uprzedzeń pozwoli lekarzom monitorować swoje zachowanie wobec osób otyłych oraz odpowiednio je zmienić [2].

Seks ludzi otyłych nie jest niemożliwy, czego skrajnym przykładem są tzw. feedersi. Dla pewnej grupy osób seks z osobą otyłą stanowi największą przyjemność. Mowa o feedersach (z ang. „dokarmiacze”, „wypasacze”), czyli ludziach, u których otyłość partnera wywołuje podniecenie. Najczęściej są

to mężczyźni, których celem życia staje się tuczenie kobiety. Seks z monstrialnie otyłą partnerką daje im największe spełnienie seksualne. Wystarczy wspomnieć najbardziej znanego feedersa, który utuczyl swoją kobietę do wagi 380 kilogramów, a gdy ta po dziesięciu latach małżeństwa poddała się operacji zmniejszenia żołądka, mąż odsunął się od niej. Dla feedersów szczupłe kobiety nie są atrakcyjne. Od wąskiej talii zdecydowanie lepiej prezentuje się kaskada fałdek, a jędrne uda są dużo mniej ponętne od tych, okraszonych mozaiką cellulitu i rozstępów – tak twierdzą feedersi, mężczyźni gustujący w kobietach o ponadprzeciętnych gabarytach. Nie zawsze jednak poszukują otyłych partnerek, czasem zadowolą się szczupłą, którą sami będą mogli utuczyc do wymarzonych przez siebie rozmiarów. Wspomniane skrajne zainteresowanie kobietami o obfitych kształtach i seksualna fascynacja nimi obserwowane są przede wszystkim w Stanach Zjednoczonych, ale feedersi są też w Europie. Partnerki feedersów to tzw. *gainers*, czyli rosnące, przybierające na wadze. Sam proces przybierania na wadze nie jest przypadkowy – to złożony rytuał. Mężczyzna wybiera na partnerkę kobietę o wydatnych kształtach, która boryka się z nadwagą i jej sylwetka jest dla niej problemem. Następnie przekonuje ją, że im większe fałdki uda się jej osiągnąć, tym bardziej będzie atrakcyjna. Karmi partnerkę niezdrową żywnością i słodyczami. W fantazjach feedersów pojawia się obraz kobiety, która nie mieści się w ubrania, jej bluzki i spodnie stają się za ciasne, a kobieta „rośnie mu w oczach”. Partnerki feedersów początkowo mają problemu ze spożywaniem tak dużej ilości jedzenia, podsuwanego im przez partnerów, ale z czasem ich żołądki się rozciągają. „Wypasacze” zapewniają o swojej miłości – rosnącej z każdym dodatkowym kilogramem. Niektórzy używają argumentu, że dopiero kiedy partnerka będzie monstrialna, zdołają ją prawdziwie pokochać. Jednak doprowadzenie drugiej osoby do patologicznej otyłości jest okrucieństwem [3, 6, 13]. Partner wyrządza w ten niekonwencjonalny sposób krzywdę kobiecie – efektem tuczenia są poważne choroby (głównie układu krążenia), a nawet przedwczesna śmierć.

W wielu kulturach wierzono, że pełne kształty kobiety są gwarantem zdrowia i płodności oraz zapewnią mężczyźnie silne potomstwo [9, 12]. Jednak symbol pięknej kobiety ewaluował przez wieki. W Europie, w baroku podniecające były „rubensowskie kształty”, w latach sześćdziesiątych XX w. królowała Marilyn Monroe i jej figura w kształcie klepsydry. Od lat dwudziestych zaczęła się pojawiać moda na szczupłe dziewczyny, przez niektórych nazywane wieszakami, bo w ich sylwetce ani biodra, ani piersi nie są mocno zaznaczone. Z kolei w krajach niezamożnych do dziś szczególnym zainteresowaniem cieszą się kobiety pełne, mające „więcej ciała”.

Otyłość zatem, tak różnie postrzegana w społeczeństwach, może stać się przyczyną wykluczenia, kompleksów, odręczenia i niskiej samooceny [8, 11]. Może jednak również być przyczyną przedziwnego pożądanego, znacząco odbiegającego od przeciętnie wyznaczanych norm. Rozwój przemysłu, cywilizacji i technologii spowodował, że współczesny człowiek korzystając z dóbr niesionych przez te sfery życia codziennego, coraz częściej zapada na liczne dysfunkcje zdrowotne, związane z rodzajem przyjmowanego pokarmu, wygodnym, tzn. siedzącym trybem życia i brakiem aktywności fizycznej. Otyłości towarzyszą takie schorzenia, jak cukrzyca, syndrom metaboliczny, insulinooporność, ale także bulimia. Oprócz dysfunkcji fizycznej powstają również złożone stany psychiczne, których leczenie przekracza zwykle krótkotrwałą dietę, związaną z redukcją masy ciała o kilka kilogramów. Ze stanami tymi wiąże się bowiem długotrwała terapia, a co za tym idzie, długi okres życia jednostki na marginesie społeczeństwa, odręconej przez „nie-normalność”, czy może lepiej – niestandardowość wyglądu. Jednostka taka jest również izolowana w sferze seksualnej, a i sama wymusza na sobie taką izolację – koło negatywnych doznań ulega więc zamknięciu lub przeistacza się w spiralę, niemożliwą do przerwania. Istotne wówczas stają się grupy wsparcia społecznego, psychologowie i terapeuci, ale nieocenioną wartość ma też akceptacja najbliższych – rodziny i przyjaciół.

Zdrowy tryb życia, aktywność ruchowa, dobre nawyki żywieniowe, unikanie nadmiaru używek pozwalają zachować wygląd postrzegany w społeczeństwie jako normalny. Nie wydaje się, żeby to była zbyt wysoka cena w stosunku do ogromu prawidłowych i pożądanego doznań psychofizycznych, związanych zarówno z życiem publicznym, zawodowym, jak i seksualnym.

## Bibliografia

1. Białobrzeska K., Kawula S., Człowiek w obliczu wykluczenia i marginalizacji społecznej, Toruń 2006.
2. Desmon S., Physicians have less respect for obese patients, study suggests, *Journal of General Internal Medicine*, 2009.
3. Frąckiewicz L., red., Bezpieczeństwo socjalne, Akademia Ekonomiczna w Katowicach, Katowice 2003.
4. Frieske K.W, *Encyklopedia socjologii*, t. 2, Oficyna Naukowa, Warszawa 1999.
5. Gierek P., O ludziach niechcianych – wykluczonych i marginalizowanych, *Praca Socjalna*, 2010, 4.

6. Kawalak T., *Marginalność i marginalizacja społeczna*, Dom Wydawniczy Elipsa, Warszawa 1998.
7. Krzesińska-Żach B., *Wykluczenie i marginalizacja społeczna jako zagrożenia człowieka współczesnego*, [w:] *Człowiek w obliczu wykluczenia i marginalizacji społecznej*, Toruń 2006.
8. Kubik W., Urban B., red., *Uwarunkowania i wzory marginalizacji społecznej współczesnej młodzieży*, Wydawnictwo WAM, Kraków 2005.
9. Kwaśniewski J., red., *Kontrola społeczna procesów marginalizacji*, Instytut Profilaktyki Społecznej i Resocjalizacji UW, Warszawa 1997.
10. Lepianka D., *Czym jest wykluczenie społeczne? Wprowadzenie do europejskich debat na temat ekskluzji*, *Kultura i Społeczeństwo*, 2002, 4.
11. Marzec-Holka K., red., *Marginalizacja w problematyce pedagogiki społecznej i praktyce pracy socjalnej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Kazimierza Wielkiego, Bydgoszcz 2005.
12. Pospiszyl I., *Patologie społeczne, resocjalizacja*, PWN, Warszawa 2008.
13. Szarfenberg R., *Marginalizacja i wykluczenie społeczne – stare problemy w nowej rzeczywistości*, *Kwartalnik PULSS*, styczeń–marzec 2005.
14. Tischner J., *Filozofia dramatu*, Znak, Kraków 1999.
15. Wódz K., Pawlas-Czyż S., *Praca socjalna wobec nowych obszarów wykluczenia społecznego*, Toruń 2008.

## ***Metaloproteiny jako nowy wskaźnik diagnostyczny nowotworów skóry***

**Streszczenie:** Rak podstawnkomórkowy jest najczęściej występującym nowotworem skóry u ludzi rasy kaukaskiej. Wywodzi się on z warstwy komórek podstawnych naskórka oraz mieszków włosowych. BCC (*basal cell carcinoma*) charakteryzuje się powolnym wzrostem, zdolnością do naciekania i niszczenia okolicznych tkanek. Najczęściej nie daje przerzutów, dzięki czemu zakwalifikowany został do nowotworów miejscowo złośliwych. Najwięcej przypadków raka podstawnkomórkowego odnotowuje się u osób powyżej 60 roku życia.

Skumulowana ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe oraz oparzenia słoneczne w okresie dzieciństwa są głównymi czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju BCC. Kluczową rolę w rozwoju BCC odgrywają mutacje w genie Ras, P53, a także PTCH i SMO, które są głównymi regulatorami ścieżki szlaku sygnałowego Hedgehog.

Nie bez znaczenia w aspekcie podjęcia leczenia pacjentów z BCC jest właściwa diagnostyka. Niejednorodność komórek tworzących ogniska przerzutów nowotworowych, zróżnicowane umiejscowienie czy wielkość zmian nowotworowych, pozostająca poza czułością dostępnych metod diagnostyki obrazowej, to cechy rozróżnianych zmian nowotworowych przyczyniające się do wysokiej umieralności wśród pacjentów onkologicznych.

Nasilona miejscowa ekspresja MMPs (*matrix metalloproteinases*) uważana jest za nowy, istotny czynnik prognostyczny, który może decydować o wdrożeniu leczenia uzupełniającego. Poprawi to znacząco jakość odróżnienia tkanki guza od tkanki prawidłowej, co pozwoli zmniejszyć liczbę wznów nowotworowych. Dowiedzione różnice w zakresie aktywności MMPs pomiędzy tkankami zmienionymi nowotworowo a tkankami prawidłowymi, stają się punktem wyjścia do wyboru testów dla enzymów proteolitycznych, przebiegających równoległe z badaniami histopatologicznymi.

**Słowa kluczowe:** rak podstawnkomórkowy, promieniowanie ultrafioletowe, metaloproteiny

**Abstract:** Basal cell carcinoma is the most common malignant tumor among Caucasians. BCC rarely metastasizes but can be locally invasive and destructive to neighboring tissues. It is composed of cells that arise from the epidermis and its appendages. Basal cell carcinoma is mostly seen in elderly person, especially those over 60 years of age. Its frequency is slightly higher in males than in females.

Cumulative UV exposure and severe sunburn during childhood and adolescence are risk factors for basal cell carcinoma. The incidents of BCC also increases with Fitzpatrick skin type I and II, fair or red hair, blue eyes, exposures to trivalent arsenic and ionizing radiation. 90% of BCC occurs on sun-exposed areas such as the face, neck, ears and scalp. Tumor suppressor genes and oncogenes are two basis classes of genes that undergo mutations leading to BCC. Disruption of the Hedgehog signaling pathway, Ras genes and p53 suppressing functions are the most important in this tumor. It appears as a slowly growing, translucent papule or nodule. It shows a small capillaries filled with blood, known as telangiectasia. This painless change is in many cases ignored by patients, what significantly worsens the prognosis for further treatment.

Not without significance in the context of medical treatment of patients with BCC is correct diagnosis. Heterogeneity of cells forming metastatic cancer, differentiated location or tumor size is out of the sensitivity of diagnostic imaging methods available are the features of diffuse malignant contributing to high mortality among cancer patients.

Increased local expression of MMPs is considered to be a new important prognostic factor that can decide on the implementation of any therapy. This will improve the quality significantly distinguish tumor tissue from normal tissue, which will reduce the recurrence of cancer. Demonstrated differences in the activity of MMPs altered between tumor tissue and normal tissue, becomes the starting point for the selection of tests for proteolytic enzymes, running parallel with histopathology.

**Key words:** basal cell carcinoma, ultraviolet radiation, metalloproteins

Raki skóry stanowią aż 30% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory. Jednocześnie dane pokazują, że w ostatnich dziesięcioleciach liczba odnotowywanych przypadków zachorowań stale się zwiększa. Najczęściej diagnozowaną postacią *carcinoma cutis* jest rak podstawnokomórkowy (BCC), a następnie rak kolczystokomórkowy (SCC). Stosunek częstości występowania obu tych typów nowotworów dla populacji rasy białej określa się proporcją 5:1 lub 10:1. Pomimo tak dużej powszechności, pocieszający jest fakt, że są to nowotwory miejscowo złośliwe i rzadko dające przerzuty. Fakt ten nie wyklucza jednak możliwości naciekania pobliskich tkanek i niszczenia sąsiednich struktur wywołanych inwazją nowotworową. Opisane zjawiska stają się powodem poważnych defektów kosmetycznych, dlatego odciskają ważny ślad na dalszym życiu pacjentów, u których nastąpiła regresja choroby [2].

Rak podstawnokomórkowy wywodzi się z warstwy komórek podstawnych naskórka, a także z mieszków włosowych. Podobnie jak rak kolczystokomórkowy, należy do guzów typu płodowego – komórki ulegają różnicowaniu na poziomie komórek tworzących zawiązki przydatków ektodermy, co upodabnia go do guzów dysontogenetycznych. Rak podstawnokomórkowy może rozwijać się ze stanów przedrakowych lub też powstawać na uprzednio niezmienionej, zdrowej skórze. Do stanów przedrakowych stanowiących ważny punkt dla rozwoju tego guza zalicza się rogowacenie starcze i jego odmianę – róg skórny, schorzenia określane mianem skóry pergaminowatej oraz barwnikowej, uszkodzenie rentgenowskie skóry, a także rogowacenie chemiczne (arsenowe, dzieciowe).

BCC występuje przede wszystkim u ludzi rasy białej posiadających rude lub jasne włosy. Najczęściej indukowany jest przez promieniowanie ultrafioletowe, dlatego zwiększone ryzyko zachorowania wykazują osoby często przebywające na słońcu. Do istotnych czynników zaliczane są też osobnicze cechy fenotypowe, takie jak wiek oraz płeć. Udowodniono, że najwięcej przypadków raka podstawnokomórkowego występuje u osób w przedziale wiekowym 60–69 lat, czyli w 7. dekadzie życia. Zapadalność na raka pod-

stawnokomórkowego u osób poniżej 30. roku życia należy do rzadkości. Ponadto przeprowadzone badania wykazują, że częstość występowania tego nowotworu ma niewielki związek z płcią. Dane pokazują, że mężczyźni wykazują większe prawdopodobieństwo zachorowania na raka podstawnokomórkowego niż kobiety.

BCC jest nowotworem o łagodnym obrazie histologicznym, często niedającym dolegliwości przedmiotowych. W większości przypadków lokalizuje się na twarzy, a szczególnie w jej górnej części. Powstaje w skórze jako płaski lub zagłębiony w środku guzek o zwartej konsystencji. Widać w nim drobne naczynka wypełnione krwią określane mianem teleangiektazji. Ta niebolesna zmiana jest w wielu przypadkach ignorowana przez chorych, co istotnie pogarsza dalsze rokowania leczenia [3, 4, 15].

Współczesne badania dotyczące przebiegu procesu kancerogenezy na poziomie molekularnym silnie podkreślają, że rak powstaje wówczas, gdy komórka wydostanie się spod kontroli mechanizmów decydujących o jej podziałach i lokalizacji. Przekształcenie komórki prawidłowej w nowotworową jest zjawiskiem wieloetapowym i najczęściej przebiega bardzo długo. Kancerogeneza jest konsekwencją pojawienia się mutacji w rozmaitych genach, których produkty są istotne dla prawidłowego przebiegu zjawiska wzrostu i proliferacji komórek, a także ich różnicowania i apoptozy. Jak już wcześniej zaznaczono, podstawową rolę w inicjacji powstawania nowotworów skóry pochodzenia naskórkowego odgrywa swoiste uszkodzenie DNA przez promieniowanie ultrafioletowe – przede wszystkim promieniowanie UV-B, gdyż w przeciwieństwie do promieniowania UV-C, jest ono tylko częściowo absorbowane przez warstwę ozonową atmosfery. W efekcie znaczna ilość tego promieniowania dociera na powierzchnię Ziemi, prowadząc do zaburzenia transkrypcji RNA oraz replikacji DNA komórek organizmów żywych, zahamowania syntezy protein, wyczerpania energetycznego oraz wspomnianych już mutacji genowych [9, 11]. W rozwoju i progresji raka podstawno- i kolczystokomórkowego istotne znaczenie mają mutacje zlokalizowane zarówno w obrębie protoonkogenów, jak i genów supresorowych.

Jedną z ważniejszych grup protoonkogenów o potwierdzonym znaczeniu w patogenezie raka podstawnokomórkowego jest rodzina genów Ras, do której należą H-ras, K-ras oraz N-ras. Ich produktami są białka o ciężarze cząsteczkowym 21 000 Daltonów, dlatego często określa się je jako białka p21ras. Spośród rodziny genów Ras najczęściej ujawniającą się mutacją w nowotworach skóry jest ta dotycząca genu H-ras. Defekt w tym genie prowadzi do wzmożonej aktywności proliferacyjnej keratynocytów i wynika z nadmiernej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Za słuszością

tego stwierdzenia przemawia fakt, że mutacje genu H-ras w nieczerniakowych nowotworach skóry powstają w okolicach ciała szczególnie narażonych na działanie światła słonecznego. Warto dodać, że u osób zamieszkujących obszary o małym nasłonecznieniu, mutacja ta stwierdzana jest w małym odsetku przypadków [1, 5, 6].

Do genów supresorowych mających udział w powstawaniu nieczerniakowych nowotworów skóry należy gen P53. Mutacje P53 stwierdza się w 90% przypadków SCC i 50% przypadków BCC. Prawidłowe białko p53, dzięki wiązaniu się z łańcuchem DNA odgrywa kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego, a tym samym jest zaangażowane w utrzymanie stabilności genetycznej komórki. Zaburzenia w prawidłowej strukturze DNA w nieczerniakowych nowotworach skóry najczęściej spowodowane są ekspozycją komórek na promieniowanie ultrafioletowe, co wzmaga ekspresję zmutowanego białka p53 [7, 17].

Przeprowadzone analizy materiału pobranego od chorych na raka skóry wykazały, że najczęstszym miejscem mutagenezy (*hot spot*) wywołanej przez promieniowanie słoneczne, są odcinki wolnej naprawy DNA, w tym kodony 175, 245, 248, 249, 282. Mutacje te prowadzą do zaburzenia aktywności powstającego na jego matrycy białka p53, a w konsekwencji powodują utratę jego zdolności do specyficznego wiązania się z cząsteczką DNA [3, 9].

W nieczerniakowych nowotworach skóry, oprócz mutacji zachodzących w genie p53, często stwierdza się zaburzenie funkcjonowania szlaku sygnałowego Hedgehog, który odgrywa kluczową rolę w regulacji prawidłowego rozwoju i proliferacji komórek [3, 13].

Oprócz wymienionych wcześniej czynników, w rozwoju i progresji nowotworów skóry istotną rolę odgrywają geny kodujące metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej [20]. Metaloproteiny (MMPs) są rodziną zależnych od cynku enzymów proteolitycznych, zdolnych do przebudowy i degradacji białek przestrzeni pozakomórkowej (*extracellular matrix* – ECM) i błony podstawnej naczyń. Enzymy te syntetyzowane są przez większość komórek organizmu, w tym leukocyty, makrofagi, komórki śródbłonna, fibroblasty, a w warunkach patologicznych także przez komórki nowotworowe.

Badania struktury metaloprotein wykazały, że posiadają one budowę wielodomenową. W ich skład wchodzi peptyd sygnałowy, propeptyd oraz domena katalityczna. Metaloproteiny powstają w komórkach jako preproenzymy, a następnie wydzielane są w postaci proenzymów. Ich uwolnienie do przestrzeni zewnątrzkomórkowej możliwe jest dzięki odcięciu domeny sygnałowej. Sekwencja propeptydu uniemożliwia aktywację cząstecz-

ki MMP, dzięki czemu poza komórką znajduje się ona w formie latentnej. W takim stanie cynk zablokowany jest wiązaniem koordynacyjnym utworzonym przez cysteinę znajdującą się w domenie sygnałowej N-końcowej części łańcucha białkowego. Wyjątek od tej reguły stanowią MT-MMPs, czyli metaloproteinazy typu błonowego. Po ich wydzieleniu pozostają one na powierzchni komórki i nie wykazują formy pro enzymatycznej [12, 18].

Uwalnianie metaloproteinaz w warunkach fizjologicznych może być regulowane na różne sposoby, główne z nich to transkrypcja genów przez czynniki wzrostu, cytokiny, estry forbolu oraz onkogeny, które powstają z protoonkogenów *fas* i *jun*. Spośród czynników wzrostu największy wpływ na sekrecję MMP posiada naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik martwicy nowotworu (TNF), interleukina 1 (IL-1) oraz hormony. Wszystkie te endogennie wydzielane substancje, jak również interakcje międzykomórkowe i oddziaływania komórek z macierzą zewnątrzkomórkową posiadają funkcję stymulującą wydzielanie MPPs [18]. W przypadku nowotworów istotną rolę w zwiększeniu poziomu metaloproteinaz odgrywają również czynniki nowotworowe, takie jak promieniowanie ultrafioletowe.

Aktywacja metaloproteinaz polega na usunięciu cysteiny z domeny zawierającej atom cynku, co prowadzi do zmiany konformacji cząsteczki [8, 12]. W efekcie następuje odszczepienie fragmentu N-terminalnego i odsłonięcie centrum aktywnego z jonami cynku. W takiej postaci metaloproteinazy są zdolne do pełnienia swoich regulacyjnych i strukturalnych funkcji w organizmie. W warunkach fizjologicznych biorą one aktywny udział m.in. w migracji komórek w czasie wzrostu, przebudowie tkanki podporowej, rozwoju szkieletu, angiogenezie, agregacji płytek krwi oraz gojeniu ran i tworzeniu blizn. Oprócz tego warunkują cykliczne zmiany w endometrium, regulują gospodarkę elektrolitową, a w rozwoju prenatalnym są ważnym czynnikiem wpływającym na embriogenezę. Aktywność metaloproteinaz ujawnia się jednak nie tylko w procesach fizjologicznych. Udowodniono, że odgrywają one kluczową rolę także w wielu stanach patologicznych, takich jak procesy zapalne, choroby degeneracyjne (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne), choroby o podłożu immunologicznym (reumatoidalne zapalenie stawów). Wielu autorów podkreśla również udział metaloproteinaz w inicjacji rozwoju nowotworów, np. czerniaku złośliwym [14, 18].

Efektom enzymatycznego działania metaloproteinaz jest zaburzenie struktury macierzy międzykomórkowej, dzięki czemu zwiększona zostaje objętość przestrzeni pomiędzy komórkami. Białka macierzy pełnią bardzo

istotne funkcje nie tylko w prawidłowej organizacji mikroarchitektury tkanek, ale również biorą udział w przewodzeniu sygnałów ze środowiska zewnętrznego komórek do ich wnętrza, są ligandami integryn oraz komórkowych receptorów adhezyjnych. Dodatkowo wiążą one rozmaite substancje obecne w przestrzeni międzykomórkowej w postaci latentnej, w tym także czynniki wzrostu.

Metaloproteinazy przez wpływ na organizację macierzy międzykomórkowej uczestniczą we wszystkich wyżej wymienionych procesach. Do rodziny metaloproteinaz należy 23 typów enzymów, z tym że 22 z nich występuje u człowieka. Metaloproteinazy zostały oznaczone numerami od 1 do 28, jednak trzeba podkreślić, że nie przydzielono im liczb 4, 5, 6, 18 i 22. Spowodowane jest to duplikacją odkryć identycznych białek przez różnych naukowców w tym samym czasie [12].

Metaloproteinazy w oparciu o swoistość substratową oraz różnice w strukturze czwartorzędowej łańcucha białkowego zostały podzielone na 5 grup. Pierwszą z nich stanowią kolagenazy, do których zalicza się MMP-1 oraz MMP-8. Enzymy te odpowiadają za degradację kolagenu typu I, II i III. Kolejną grupę tworzą żelatynazy (MMP-2 i MMP-9), które swoiście rozszczepiają kolagen typu IV w błonach podstawnych, kolagen typu V i VII, a także cząsteczkę żelatyny. Następne z nich czyli stromelizyny (3, 10, 11, 18) mają zdolność rozkładania składników białek przestrzeni pozakomórkowej: fibronektyny, lamininy, proteoglikanów oraz tak samo, jak żelatynazy, kolagenu typu IV w błonach podstawnych. Metaloproteinazy błonowe, do których zalicza się MMP-14/MT1-MMP, MMP-15/MT2-MMP, MMP-16/MT3-MMP, MMP-17/MT4-MMP, aktywują niektóre prometaloproteinazy, w tym MT1-MMP i MT2-MMP. Mogą one również degradować niektóre składniki EMC. Ostatnia grupa obejmuje nie wymienioną wcześniej metrylizynę, czyli MMP-7 oraz MMP-12 [14, 19].

Obniżenie aktywności metaloproteinaz można uzyskać na dwa różne sposoby, a mianowicie przez zablokowanie genów odpowiedzialnych za wytwarzanie określonych typów MMP lub aktywację genów kodujących tkanekowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs). Obecnie znane są cztery rodzaje TIMPs i zalicza się do nich TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 oraz TIMP-4. Każdy z nich posiada w swojej strukturze dwie domeny. Domena N-terminalna jest identyczna we wszystkich wymienionych tu rodzajach inhibitorów. Dzięki niej TIMP wiąże się z centrum aktywnym metaloproteinaz i blokuje ich aktywność. Druga domena, obejmująca C-końcową część łańcucha białkowego, wpływa na połączenie się inhibitora z fragmentem podobnym do hemopeksyny metaloproteinaz. Wyjątek stanowi TIMP-2, który może blokować

MMP-2 i MMP-3 poprzez połączenie się z nimi właśnie tą domeną [10].

Funkcja regulacyjna tkankowych inhibitorów metaloproteinaz polega na hamowaniu degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej zarówno poprzez rozkład, jak i dezaktywację MMP. Badania wykazały, że w tkankach najpowszechniej występuje TIMP-1 i TIMP-2.

TIMP-1 jest rozpuszczalną glikoproteiną produkowaną przez większość komórek organizmu, a TIMP-2 to białko powstające wyłącznie przy udziale fibroblastów i komórek endotelialnych. Oprócz działania hamującego aktywność metaloproteinaz, oba te enzymy mają działanie angiogenne poprzez bezpośrednie blokowanie migracji i proliferacji komórek śródbłonna, a ponadto są promotorami wzrostu i hamują proces apoptozy. Niespecyficznymi, endogennymi inhibitorami metaloproteinaz są także 2-makroglobulina,  $\alpha$ 1-antyproteaza, czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), hormony steroidowe, a także cytokiny przeciwzapalne – interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) i interleukina-4 (IL-4).

Metaloproteinazy wytwarzane są zarówno przez komórki zdrowe, jak i te zmienione nowotworowo. Wiąże się to z tym, że komórki nowotworowe syntetyzują specyficzny czynnik, który pobudza wytwarzanie MMP przez fibroblasty. Jest nim cząsteczka EMMPRIM (*extracellular matrix metalloproteinase inducer*), która znajduje się na powierzchni transformowanych komórek i oddziałując z znajdującymi się w pobliżu fibroblastami stymuluje syntezę kolagenazy, żelatynazy A oraz stromielizyny. Oprócz tego cząsteczka EMMPRIM zwiększa ekspresję aktywatorów prożelatynazy A, MT-1-MMP oraz MT-2-MMP w okolicy, gdzie zlokalizowane są komórki nowotworowe [18].

Zmiana pierwotnej aktywności metaloproteinaz w komórkach rakowych prowadzi do nadmiernej aktywacji proteolizy zewnątrzkomórkowej. Proces ten pozwala na inwazję nowotworu, ponieważ umożliwia pokonanie barier, jakie napotykają na swojej drodze komórki nowotworowe [19]. Tkankowe inhibitory metaloproteinaz mogą skutecznie hamować aktywność proteolityczną MMPs, a tym samym odgrywają ważną rolę w ustalaniu równowagi pomiędzy degradacją i syntezą macierzy zewnątrzkomórkowej. Wykazano, że nadmierne wydzielanie MMPs przez komórki nowotworów złośliwych stymuluje zwiększoną syntezę TIMPs i zapewnia utrzymanie prawidłowej struktury białek przestrzeni pozakomórkowej. Należy podkreślić, że funkcja tkankowych inhibitorów metaloproteinaz jest zachowana wyłącznie wtedy, gdy ich stosunek jest znacząco większy w porównaniu do MMPs. W sytuacji przeciwnej dochodzi do modulacji wzrostu komórek guza, jego migracji, inwazji okolicznych tkanek, tworzeniu przerzutów oraz nowych naczyń krwionośnych, czyli szeroko rozumianej progresji nowotworu. Ma to zwią-

zek nie tylko z wpływem metaloproteinaz na degradację białek przestrzeni zewnątrzkomórkowej, ale także zależnym od MMPs napływem czynników wzrostu i cytokin [14].

W progresji raka podstawnocomórkowego główną rolę odgrywają należące do grupy żelatynaz metaloproteiny typu 2 oraz 9, a także ich inhibitory. Budowa tych enzymów ściśle wiąże się z pełnioną przez nie funkcją. W ich domenie katalitycznej obecny jest fragment powtarzających się sekwencji aminokwasów, który umożliwia połączenie się cząsteczki MMP-2 i MMP-9 z kolagenem i elastyną [18]. Dzięki zdolności tych enzymów do degradacji kolagenu typu IV, komórki nowotworowe mają możliwość migracji poza tkankę guza i tworzenia przerzutów odległych. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa MMP-9, która działa jako promotor inwazji nowotworu. Udowodniono, że jej zwiększona ekspresja koreluje ze stopniem zaawansowania raka podstawnocomórkowego i odpowiada za groźniejszy przebieg tej choroby. Oprócz tego istnieją również doniesienia o roli MMP-9 w procesie neoangiogenezy, gdyż bierze ona udział we wzroście komórek śródbłonna i aktywacji czynników proangiogennych. Funkcja ta jeszcze bardziej uwypukla istotną rolę metaloproteiny 9 w indukcji wzrostu guza i progresji BCC [8, 12, 14].

Zarówno TIMP-1, jak i TIMP-2 mogą hamować aktywność MMP-2 oraz MMP-9 poprzez wiązanie się z rejonem aktywnym tych enzymów. Należy podkreślić, że TIMP-2 ma większe powinowactwo do MMP-2 i MMP-9 niż TIMP-1, a jego funkcja nie ogranicza się tylko do ochrony składników macierzy pozakomórkowej. Przyczynia się on również do hamowania wzrostu guza poprzez zamykanie jego struktury w sieci śródmiąższowego kolagenu, a także blokuje proces angiogenezy i tworzenie się przerzutów odległych.

Niedawno przeprowadzone badania procesu kancerogenezy na poziomie molekularnym dostarczyły dodatkowych informacji na temat roli TIMP-2. Udowodniono, że zwiększenie jego poziomu w tkance nowotworowej promuje rozwój i progresję nowotworu, a tym samym pogarsza rokowanie u chorych na raka podstawnocomórkowego. Należy podkreślić, że mechanizm tego zjawiska nadal pozostaje niejasny i wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań [14, 16].

Nie bez znaczenia w aspekcie podjęcia leczenia pacjentów z BCC jest właściwa diagnostyka. Niejednorodność komórek tworzących ogniska przerzutów nowotworowych, zróżnicowane umiejscowienie czy wielkość zmian nowotworowych pozostająca poza czułością dostępnych metod diagnostyki obrazowej to cechy rozsianych zmian nowotworowych przyczyniające się do wysokiej umieralności wśród pacjentów onkologicznych. Metaloproteina-

zy odgrywają rolę w wielu fizjologicznych i patologicznych procesach zachodzących w żywym organizmie. MMPs degradują składniki ECM, w tym białka kolagenowe, proteoglikany i lamininy, przez co umożliwiają migrację komórek, a także regulują strukturę macierzy zewnątrzkomórkowej oraz utrzymanie prawidłowych funkcji komórek tkanki łącznej. Zaburzenie równowagi pomiędzy metaloproteinazami, a czynnikami je hamującymi leży u podstaw wielu schorzeń. Należy podkreślić udział tych enzymów w inwazji wielu nowotworów, czego dowodem jest wzrost aktywności metaloproteinaz, m.in. w raku piersi, macicy, prostaty, pęcherza moczowego, przelyku, jelita grubego czy skóry.

Metaloproteinazy odgrywają znaczącą rolę w progresji nowotworu. Pobudzają komórki nowotworowe do wzrostu przez wpływ na uwalnianie transmembranowych czynników wzrostu. MMPs mogą również hamować rozwój nowotworu przez wydzielania TGF- $\beta$ . Dzięki trawieniu macierzy zewnątrzkomórkowej i połączeń międzykomórkowych metaloproteinazy umożliwiają komórkom nowotworowym migrację oraz inwazję. Niektóre MMPs mogą obniżać skuteczność przeciwnowotworowych reakcji immunologicznych przez niszczenie receptorów dla IL-2 na limfocytach T.

Metaloproteinazami uczestniczącymi w procesie angiogenezy są głównie: MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 trawiące kolagen typu IV. Proces ten jest konieczny do przerwania ciągłości błony naczyń krwionośnych. Przerwanie błony podstawnej naczyń pozwala na migrację komórek śródbłonna naczyń do macierzy pozakomórkowej. Tam w przygotowanej przez metaloproteinazy przestrzeni komórki śródbłonna naczyń mogą tworzyć nowe naczynia dla rosnącego guza. Z rozwojem guza nowotworowego, który wymaga nowych naczyń krwionośnych do swojego wzrostu musi być związana choć jedna z wymienionych metaloproteinaz.

Udział metaloproteinaz w rozroście nowotworów potwierdza wzrost wydzielania i aktywności metaloproteinaz niemal we wszystkich typach nowotworów u ludzi. Stwierdzenie podwyższonego poziomu MMP koreluje ze stopniem zaawansowania, wyższą inwazyjnością, szybkością dawania przerzutów odległych i krótszym okresem przeżycia chorego. Nasiloną miejscowa ekspresja MMPs uważana jest za nowy, istotny czynnik prognostyczny, który może decydować o wdrożeniu leczenia uzupełniającego. Istotne zatem jest poszukiwanie czynników promujących powstawanie przerzutów. Takimi markerami inwazyjności mającymi udział w procesie metastazy są metaloproteinazy.

Dowiedzione różnice w zakresie aktywności MMPs pomiędzy tkankami zmienionymi nowotworowo a tkankami prawidłowymi, stają się punktem

wyjścia do wyboru testów dla enzymów proteolitycznych, przebiegających równolegle z badaniami histopatologicznymi. Możliwe zatem będzie powstanie systemu klasyfikacji zmian histopatologicznych, obejmujący również zmiany molekularne dotyczące ekspresji mRNA, białek i aktywności dla MMPs. Poprawi to znacząco jakość odróżnienia tkanki guza od tkanki prawidłowej, co pozwoli zmniejszyć liczbę wznów nowotworowych.

## Bibliografia

1. Bartczak M. et al., Status genu K-RAS jako czynnik prognostyczny i produkcyjny w raku jelita grubego, *Journal of Oncology* 2010, 60, 2: 147–156.
2. Bilewicz R., Przypadek zaawansowanego raka kolczystokomórkowego okolicy skroniowej, *Przegl Dermatol* 2009, 96: 221–225.
3. Bologna J.N., Jorizzo J.L., Rapini R.P., *Dermatology*, Mosby 2003, 525–530, 1663–1668.
4. Deja M., Analiza częstości występowania poszczególnych typów histologicznych raka podstawnkomórkowego skóry, umiejscowienia zmian oraz wieku i płci pacjenta, *Post Dermatol i Alerg* 2004, XXI.
5. Domagała W., Molekularne podstawy kancerogenezy i ścieżki sygnałowe niektórych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, *Pol Przegl Neurol* 2007, 3, 3: 127–140.
6. Eide M.J. et al., Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort, *Arch Dermatol* 2011, 147 (12): 1379–1384.
7. Epstein R.J., *Biologia molekularna człowieka*, Czelej, Lublin 2005, 372–376, 440–441.
8. Groblewska M., Mroczo B., Szmitkowski M., Rola wybranych metaloproteinaz i ich inhibitorów w rozwoju raka jelita grubego, *Post Hig Med Dosw (online)* 2010, 64: 22–30.
9. Kaszuba A., Zieliński K.W., *Choroby i nowotwory skóry wywołane promieniowaniem ultrafioletowym*. Wydawnictwo Adi, Łódź 2006, 11–17, 29.
10. Kołomecki K., Hamowanie funkcji metaloproteinaz – możliwości zastosowania klinicznego, *Onkol Pol* 2000, 3, 3: 163–167.
11. Kordek R. et al., *Onkologia*, Medical Press 2003, 1, 10–13.
12. Kwiatkowski P., Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w procesie inwazji nowotworu, *Pol Ann Med* 2008, 15 (1): 43–50.
13. Lesiak A., Sysa-Jędrzejewska A., Narbutt J., Rola ścieżki przekazywania sygnału *sonic hedgehog* w procesie skórnej kancerogenezy, *Pol Merk Lek* 2010, XXIX, 170, 141.
14. Łukaszewicz-Zajac M., Mroczo B., Szmitkowski M., Znaczenie metaloproteinaz oraz ich inhibitorów w raku żołądka, *Post Hig Med Dosw (online)* 2009, 63: 258–265, 15.

16. O'Grady A. et al., Differential expression of matrix metalloproteinase MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1 and TIMP-2 in non-melanoma skin cancer: implications for tumor progression, *Histopat* 2007, 51: 793–804.
17. Pietruszewska W., Gryczyński M., Wybrane aspekty apoptozy i proliferacji komórkowej raka krtani, *Otarynolaryng* 2002, 1, 1: 151–160; *Alergol* 2009, XXVI, 2: 71–73.
18. Śliwowska I., Kopczyński Z., Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej – charakterystyka biochemiczna i kliniczna wartość oznaczania u chorych na raka piersi, *Wsp Onkol* 2005, 9, 8: 327–335.
19. Wlazlak E. et al., Ekspresja metaloproteinaz MMP-1, MMP-9 oraz tkankowego inhibitora metaloproteinazy TIMP-1 w przypadkach raka endometrium oraz rozrostów błony śluzowej jamy macicy, *Przegl Menopauz* 2006, 6: 363–366.
20. Wyględowska-Kania A. et al., Badania molekularne nieczerniakowych nowotworów skóry, *Post Nauk Med* 2012, 752–757.

## *Endokrynnny wpływ tkanki tłuszczowej na stan skóry*

**Streszczenie:** Komórki tkanki tłuszczowej, adipocyty, różnicują się w okresie życia płodowego z pierwotnych fibroblastów. W adipocytach gromadzone są substraty energetyczne w postaci zestryfikowanych kwasów tłuszczowych. W komórkach tych zachodzą aktywne procesy syntezy kwasów tłuszczowych, a także reakcji elongacji i desaturacji lipidów. Dla stabilności energetycznej ustroju znaczący wpływ ma korelacja osi insulina–glukagon z aktywnością takich enzymów, jak lipaza lipoproteidowa i lipazy hormonowrażliwa adipocytów. Prawidłowa funkcja tkanki tłuszczowej zależy od fizjologicznej relacji stanu głodu i sytości. Te procesy są regulowane między innymi przed adipocytokininy, hormony tkanki tłuszczowej. Spośród wielu znanych adipocytokinin, najbardziej znaczącą rolę odgrywają leptyna, adiponektyna i rezystyna. Ważną funkcją endokrynną tkanki tłuszczowej jest udział w konwersji hormonów steroidowych.

Objętość tkanki tłuszczowej w warunkach fizjologicznych zmienia się z wiekiem i zależy też od płci. Nie ustalono dotychczas, czy liczba adipocytów może wzrastać lub zmniejszać się, czy też zmianie ulega wyłącznie objętość tych komórek. Każda zmiana – nadmiar lub niedobór trójglicerydów w adipocytach, stanowi podstawę ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych skutkujących etiopatogenezą takim schorzeń, jak otyłość czy anoreksja.

Epidemia otyłości dotyka obecnie całą populację ludzi – zarówno ludzi dorosłych, jak i dzieci, wśród których jest najbardziej niebezpieczna. Geny, warunkujące obfitość tkanki tłuszczowej, których występowanie w toku ewolucji człowieka umożliwilo lepszą adaptatywność do środowiska życia, w dzisiejszych warunkach stały się poważnym obciążeniem dla współczesnego człowieka. W tym świetle najbardziej istotne wydaje się spostrzeżenie, dotyczące występowania liniowej zależności pomiędzy wartością wskaźnika BMI w dzieciństwie a pojawieniem się choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy w wieku dorosłym. Stąd też badania nad aktywnością tkanki tłuszczowej nabrały nowego wymiaru w świetle współczesnej wiedzy i danych epidemiologicznych.

**Słowa kluczowe:** tkanka tłuszczowa, adipocyty, adipokiny

**Abstract:** Fat cells, adipocytes, differentiated in utero from primary fibroblasts. In adipocytes, energy substrates are collected in the form of esterified fatty acids. In these cells, the active processes occurring fatty acid synthesis, as well as the elongation and desaturation reactions lipids. For the stability of the energy system has a significant impact correlation insulin-glucagon axis of enzymes: lipoprotein's lipase and hormonsensitive lipase of adipocytes. Proper function of adipose tissue depends on the physiological state of the relationship of hunger and satiety. These processes are regulated by adipocytokines, compounds that are synthesized in adipocytes. Among the many well-known adipocytokinin, the most significant role is played by leptin, adiponectin and resistin. An important endocrine function of adipose tissue is involved in the conversion of steroid hormones.

The volume of adipose tissue in physiological changes with age, and is also influenced by gender. Not yet been established whether the number of adipocytes may increase or decrease, or only alters the volume of the cells. Any change – excess or deficiency of triglycerides in adipocytes is the basis for pathogenesis of systemic metabolic disorders resulting in the development of diseases such as obesity and anorexia nervosa.

The obesity epidemic affects the entire population of people - both adults and children, among which is the most dangerous. Genes conditioning abundance of body fat, which occur in the course of human evolution allowed for better living environment, in today's conditions have become a major burden for the modern man. In light of this, the most important seems to be the observation of a linear relationship between the presence of BMI in childhood, and the advent of coronary heart disease as well as diabetes in adulthood. Thus, research on the activity of adipose tissue taken on a new dimension in the light of modern knowledge and epidemiological data.

**Key words:** adipose tissue, adipocytes, adipokinines

Tkanka podskórna zbudowana jest z tkanki łącznej wiotkiej, w której występuje zmienna ilość tkanki tłuszczowej. Występują tu zarówno włókna kolagenowe i sprężyste – obok naczyń i nerwów podstawowe składniki tkanki podskórnej. Z elementów komórkowych, oprócz licznych skupień komórek tłuszczowych – adipocytów, w tkance podskórnej obecne są również komórki układu odpornościowego histiocyty i fibroblasty.

Tkanka tłuszczowa występuje w postaci tkanki tłuszczowej żółtej i brunatnej. Tkanka tłuszczowa żółta zbudowana jest z komórek tłuszczowych (adipocytów) typu jednopęcherzykowego, których podstawowym zadaniem jest magazynowanie tłuszczów. W tkance tłuszczowej żółtej, obecność żółtego koloru spowodowana jest lipochromem wypełniającym jednolicie wnętrze komórki. Tkanka tłuszczowa jest obecna w różnych ilościach w wielu częściach ludzkiego ciała. Tkanka podskórna wykazuje zróżnicowaną grubość w zależności od okolicy ciała, wieku, rasy oraz czynników hormonalnych. Szczególnie istotny wpływ na obfitość tkanki tłuszczowej mają hormony płciowe, estrogeny i androgeny. Odkładanie się zapasów tłuszczu w obrębie brzucha jest cechą charakterystyczną mężczyzn, natomiast u kobiet skłonność ta manifestuje się szczególnie w okolicach pośladków, obręczy biodrowej, zewnętrznych powierzchni ud, narządów wewnętrznych i gruczołów sutkowych. Tkanka ta ochrania przed uszkodzeniami mechanicznymi, jest zapasem energii oraz wykazuje właściwości termoizolacyjne. Cechuje ją bardzo żywy metabolizm, który jest regulowany hormonalnie. ACTH, TSH, LH, glukagon oraz aminy katecholowe nasilają lipolizę, insulina natomiast ma działanie przeciwne i odgrywa pierwszoplanową rolę w regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej [23].

Tkanka tłuszczowa brunatna jest pozostałością adaptacyjną noworodków do życia pozamacicznego. Jest zbudowana z komórek zawierających liczne krople trójglicerydów i mitochondria. Brunatna barwa tej tkanki spowodo-

wana jest obecnością cytochromów zawartych w niezwykle licznych mitochondriach. W mitochondriach występują silnie pofałdowane grzebienie, co wiąże się z niezwykle intensywnie zachodzącymi procesami syntezy ATP. Pod wpływem bodźców zimna uaktywnia się proces  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych. Specyfiką brunatnej tkanki tłuszczowej jest proces rozprzężenia łańcucha oddechowego, co powoduje, że zamiast syntezy cząsteczek ATP, energia rozpraszana jest w formie ciepła. Funkcja tkanki tłuszczowej brunatnej jest obecnie marginalna dla termoregulacji. Komórki tej tkanki silnie reagują na stres wywołany oziębieniem. Pod jego wpływem procesy utleniania przebiegające w mitochondrium ulegają rozkojarzeniu do fosforylacji. Uczestniczy w tym specjalne białko błony wewnętrznej mitochondrium – termogenina, tworząca dodatkowe kanały protonowe. W konsekwencji duża ilość wytwarzanej energii, zamiast zmagazynowania w formie ATP, uwalniana jest w formie ciepła. Silne unerwienie tkanki tłuszczowej brunatnej dodatkowo wspomaga efektywność reakcji na zimno. Wydzielana na zakończeniach nerwowych noradrenalina zwiększa przepływ krwi przez tkankę tłuszczową, a przez to ułatwia dystrybucję ciepła w ustroju. Dodatkowo, jako neuroprzekaznik układu współczulnego, noradrenalina prowadzi do zwiększenia lipolizy w brunatnej tkance tłuszczowej, a także do zwiększenia syntezy lipazy lipoproteinowej, co umożliwia wzmożenie zużycia lipoprotein krwi bogatych w triacyloglicerole.

Podstawowe komórki tkanki tłuszczowej – adipocyty występują już u 14-tygodniowego płodu. Powstawanie adipocytów rozpoczyna się od powstania preadipocytów, które początkowo mają wrzecionowaty kształt, następnie zaokrąglają się, co towarzyszy tworzeniu adipocytów, mających właściwości izolacyjne. Grubość tkanki podskórnej ma ścisły związek z dietą, a także czynnikami genetycznymi. W tkance podskórnej zaobserwowano dwa główne procesy: pierwszym jest tworzenie się adipocytu, związane z lipogenezą, drugim – lipoliza, polegająca na hydrolizie triacylogliceroli do wolnych kwasów tłuszczowych. W procesie lipolizy uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe i glicerol, co stymulowane może być przez różne czynniki, np. obecność hormonów oddziałujących na komórki tłuszczowe poprzez receptory adrenergiczne  $\alpha$  i  $\beta$ , nasilenie aktywności cykazy adenylowej, czyli wzrost ilości cAMP, adrenalina i noradrenalina, a także takich metyloksantyn jak aminofilina, teofilina czy kofeina [17, 20].

W chwili urodzenia tkanka tłuszczowa stanowi około 13% masy ciała noworodka, a pod koniec 1. roku życia dziecka wartość ta zostaje podwojona. Później, w wieku dużej ruchliwości i szybkiego wzrostu dziecka ilość tkanki tłuszczowej może się zmniejszyć się do ok. 15–17%. W okresie dojrzewania

tkanka tłuszczowa również powiększa swoją objętość. Po 12. roku życia odsetek masy tkanki tłuszczowej wobec masy innych tkanek ponownie wzrasta, aż do 20–25% u dziewcząt i około 19% u chłopców. U dorosłych tkanka tłuszczowa stanowi 20–25% części ciała kobiet i 15–20% mężczyzn.

Powszechnie przyjęte jest, że masa ciała i zawartości tkanki tłuszczowej we wczesnym dzieciństwie ma wpływ na te parametry w okresie młodzieńczym i dorosłym. Istotnymi czynnikami wpływającymi na zawartość tkanki tłuszczowej są: wiek, płeć, uwarunkowania genetyczne, uwarunkowania środowiskowe, szczególnie nawyki żywieniowe [18]. W pierwszym roku życia zwiększa się znacząco wielkość adipocytów. Stwierdzono, że w okresie pokwitania natomiast wzrasta liczba nowych komórek tłuszczowych. W dalszym życiu obserwuje się zarówno zmienną ilość lipidów w komórkach tkanki tłuszczowej, a także adipocytogenezę. Nieznane są mechanizmy regulujące te procesy. Chociaż liczba komórek tłuszczowych w ciągu dalszych lat życia nie ulega zasadniczym zmianom, to mogą się zmieniać rozmiary pojedynczych adipocytów. Adipocyty podlegają bowiem procesowi dojrzewania determinowanemu przez czynniki genetyczne i nawyki żywieniowe. Zawartość tłuszczu w pojedynczej komórce pod wpływem tych czynników może ulec znacznemu zwiększeniu, aż do osiągnięcia blisko 0,8 kg tłuszczu w jednej komórce, co może skutkować powstawaniem nowych komórek.

Wiadomo, że tkanka tłuszczowa sprawuje kontrolę nad bilansem energetycznym człowieka. Jednak od połowy XX w. zaczęto przypisywać tkance tłuszczowej szerszy zakres oddziaływania na tkanki organizmu, m.in. poprzez odkrycie znaczenia tkanki tłuszczowej w metabolizmie hormonów płciowych. Najistotniejszym jednak punktem zwrotnym było odkrycie produktu genu *ob*, leptyny – hormonu polipeptydowego wytwarzanego przez dojrzałe adipocyty.

Współcześnie tkankę tłuszczową uważa się za aktywny organ endokryny syntetyzujący liczne, biologicznie czynne peptydy zwane adipokinami, które działają w obrębie tkanki tłuszczowej (działanie autokrynnie i parakrynnie) oraz na odległe narządy i tkanki (klasyczne działanie endokrynnie) [6, 13, 22, 24]. Do biologicznie aktywnych białek produkowanych przez adipocyty należą: cytokiny i białka związane z cytokinami – takie, jak leptyna, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6); lipidy i białka związane z metabolizmem i transportem lipidów – lipaza lipoproteinowa (LPL), białko transportujące estry cholesterolu (CETP), apolipoproteina E; białka związane z układem krzepnięcia – inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), czynnik tkankowy (TF); enzymy związane z metabolizmem hormonów steroidowych – aromataza zależna od cytochromu P450, dehydrogenaza

17 $\beta$ -hydroksysteroidowa (17 $\beta$ HSD), dehydrogenaza 11 $\beta$ -hydroksysteroidowa typu 1 (11 $\beta$ HSD1); składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza – adipsyna (*complement factor D*), adiponektyna, białko stymulujące acylację (ASP); inne białka związane z układem odpornościowym – czynnik chemotaktyczny monocytów (MCP-1); angiotensynogen, czyli białko układu renina–angiotensyna, a także inne białka (pozostałe adipokiny) – rezystyna, apelina, wisfatyna. Wiele spośród wymienionych powyżej białek, które są produkowane przez komórki tłuszczowe, wykazuje cechy hormonów [1, 2, 21].

Poniżej pokrótce scharakteryzowane zostaną najważniejsze czynniki aktywne biologicznie syntetyzowane w tkance tłuszczowej.

Leptyna jest hormonem białkowym hamującym łaknienie, skład się ze 167 aminokwasów, masa cząsteczkowa wynosi 16,7 kDa. U człowieka gen leptyny OB jest zlokalizowany na 7. chromosomie (7q31.3) – składa się z około 20 tysięcy par zasad i wyróżnia się w nim 3 eksony. Głównym źródłem leptyny jest tkanka tłuszczowa, a w niewielkim stopniu także łożysko, żołądek, mięśnie szkieletowe i mózg [5, 9]. Stężenie leptyny wydzielanej do krwiobiegu przez adipocyty zwiększa się wraz z rosnącą masą tkanki tłuszczowej, a maleje gwałtownie w czasie stosowania diety z ograniczeniem kalorii i zmniejszaniem masy ciała. Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu – największe jest między godziną 22.00 a 3.00 w nocy. Leptyna przechodzi przez barierę krew–mózg do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie w podwzgórzu hamuje syntezę neuropeptydu Y. U kobiet stężenia leptyny we krwi są 2–3 razy wyższe niż u mężczyzn o takim samym wskaźniku masy ciała, prawdopodobnie dlatego, że procentowo u kobiet występuje większa zawartość tkanki tłuszczowej w masie ciała oraz więcej tkanki tłuszczowej podskórnej, która intensywniej wydziela leptynę niż tkanka trzewna. Istotny jest również wpływ estrogenów u kobiet na aktywność wydzielania leptyny.

Adiponektyna jest hormonem białkowym, zbudowanym z 244 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 33 kDa, który posiada sekwencje homologiczne do kolagenu typu VIII i X oraz do składowej dopełniacza C1q. Źródłem adiponektyny są adipocyty. Gen adiponektyny, zlokalizowany jest na 3. chromosomie (3q27), składa się z około 16 tysięcy par zasad i jest zbudowany z 3 eksonów. Adiponektyna przez zwiększanie oksydacji kwasów tłuszczowych (aktywuje kinazę AMP i receptory PPAR- $\alpha$ ) korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową. W ten sposób zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów we krwi.

Rezystyna jest hormonem białkowym, składającym się ze 108 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 12 kDa. Gen rezystyny jest zlokalizowany na 19. chromosomie (19p13.2), składa się z 1750 par zasad i posiada 4 eksony. Źró-

dłem rezystyny są adipocyty, ale dużą ekspresję rezystyny stwierdzono także w leukocytach. Rezystyna aktywuje enzymy glukoneogenezy i nasila glikogenezę. Długotrwały efekt daje też oporność w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej (zmniejsza ekspresję GLUT 4) [8, 11]. Fizjologiczną rolą rezystyny jest podtrzymywanie glikemii podczas głodu, a patologiczny efekt wiąże się z powstawaniem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, szczególnie w fazie różnicowania się adipocytów [12, 15].

Czynnik TNF- $\alpha$  jest cytokiną (masa cząsteczkowa 26 kDa). W obrębie tkanki tłuszczowej TNF- $\alpha$  jest wydzielany przez adipocyty i komórki zrębu naczyniowego (głównie makrofagi). Obecnie podkreśla się znaczenie TNF- $\alpha$  w patogenezie otyłości i insulinooporności. W tkance tłuszczowej TNF- $\alpha$  hamuje aktywność genów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych i glukozy oraz zmniejsza wydzielanie niektórych adipokin, w tym adiponektyny.

Interleukina 6 (IL-6) jest kolejną prozapalną cytokiną związaną z insulinoopornością. Występuje w krążeniu w postaci glikozylowanych kompleksów o masie cząsteczkowej od 22 do 27 kDa. Jedna trzecia krążącej w naczyniach krwionośnych IL-6 pochodzi z tkanki tłuszczowej. Wysokie stężenia IL-6 są czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych.

Adipocyty mają wiele receptorów, które są odpowiedzialne za ich wrażliwość na regulujące czynniki humoralne, a tym samym umożliwiają interakcje tkanki tłuszczowej z układami dokrewnym, nerwowym i odpornościowym. Wśród receptorów ulegających ekspresji w komórkach tkanki tłuszczowej dotychczas rozpoznano m.in. receptory dla insuliny, glukagonu, hormonu wzrostu, tyreotropiny, receptory jądrowe dla glikokortykosterydów, witaminy D, hormonów tarczycy androgenów, estrogenów, progesteronu, receptory dla cytokin: leptyny, IL-6, TNF $\alpha$ , receptory dla rezystyny, receptory dla katecholamin, a także receptory dla angiotensyny II, typu 1 i 2 [14, 16].

Tkanka tłuszczowa pełni szczególną rolę jako element układu dokrewnego, nie tylko jako tkanka bezpośrednio wydzielająca hormony, ale także jako miejsce, w którym metabolizowane są hormony sterydowe. W tkance tłuszczowej następuje transformacja steroidów do form o zmienionej – większej lub mniejszej aktywności. Dotyczy to zarówno sterydowych hormonów płciowych, jak i kortykosterydów. W adipocytach ulegają transformacji zarówno już aktywne hormony płciowe, takie jak testosteron, jak i następuje synteza estronu z cholesterolu. Przemiana testosteronu w estriol zachodzi u mężczyzn szczególnie aktywnie w okresie andropauzy, wywołując charakterystyczne zmiany ginekomastii. Zakres tego procesu jest u mężczyzn

indywidualnie zmienny. U kobiet w okresie menopauzy zachodzi aktywny proces syntezy estronu. W ten sposób łagodzone są objawy osteoporozy, występującej w okresie menopauzalnym.

Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie w otyłości wisceralnej, wiąże się z upośledzoną tolerancją glukozy i insulinoopornością, co z kolei prowadzi do cukrzycy typu 2. Ponadto występuje dyslipidemia, podwyższone ciśnienie tętnicze, a także dochodzi do aktywacji procesów prozapalnych i sprzyjających pojawianiu się zakrzepów. Takie następstwa otyłości określa się mianem zespołu metabolicznego, który ostatnio jest szczególnie często diagnozowany wśród dorosłych, ale również u dzieci w wieku rozwojowym. Także w niedoborze tkanki tłuszczowej i lipodystrofii mogą się ujawniać elementy zespołu metabolicznego [3, 4, 7, 10].

Obecnie występująca w społeczeństwach zmiana trybu życia, szeroka dostępność pożywienia, wysoki poziom uprzemysłowienia, ograniczenie aktywności fizycznej spowodowały, że ludzie są narażeni na wzmogoną adipogenezę, gromadzenia kwasów tłuszczowych i dodatni bilans energetyczny, co uważa się za jedną z przyczyn rozpowszechnienia otyłości, zespołu metabolicznego, insulinooporności i cukrzycy typu 2. Oprócz od dawna znanych funkcji tkanki tłuszczowej, jakimi są funkcje zapasowa i termoregulacyjna, wiadomo dziś, że tkanka tłuszczowa stanowi istotny element układu dokrewnego. Hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową mają ogromne znaczenie w stanach patologicznych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2 czy zespół metaboliczny. W tkance tłuszczowej istotna jest również obecność cytokin charakterystycznych dla stanu zapalnego. Przypuszcza się, że cytokiny zapalne wraz z hormonami produkowanymi przez tkankę tłuszczową, modyfikując efekty działania insuliny, odgrywają bardzo znaczącą rolę w rozwoju zaburzeń naczyniowych występujących w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2. Znaczenie funkcji endokrynej adipocytów ujawnia się zarówno przy nadmiarze tkanki tłuszczowej w przypadku nadwagi czy otyłości, jak i niedoborze tkanki tłuszczowej – w niedożywieniu czy lipodystrofii [19].

## Bibliografia

1. Ahima R.S., Flier J.S., Adipose tissue as an endocrine organ, *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11: 327–332.
2. Ahn J., Lee H., Kim S., Park J., Ha T., The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways, *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 373: 545–549.

3. Branca F, Nikogosian H., Lobstein T., The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response, WHO 2007.
4. Calle E.E., Kaaks R., Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms, *Nat Rev Cancer* 2004, 4: 579–591.
5. Diez J.J., Iglesias P., Fernandez-Reyes M.J., Aguilera A., Bajo M.A., Alvarez-Fidalgo P., Codoceo R., Selgas R., Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease, *Clin Endocrinol* 2005, 62: 242–249.
6. Faraj M., Lu H.L., Cianflone K., Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues, *Biochem Cell Biol* 2004, 82 (1): 170–190.
7. Furukawa S., Fujita T, Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I., Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome, *J Clin Invest* 2004, 114: 1752–1761.
8. Gao J., Chang Chua C., Chen Z., Wang H., Xu X., C. Hamdy R., McMullen J.R., Shioi T., Izumo S., Chua B.H., Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infarction, *J Mol Cell Cardiol* 2007, 43: 601–609.
9. Giorgino F, Laviola L., Eriksson J.W., Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies, *Acta Physiol Scand* 2005, 183 (1): 13–30.
10. Gutierrez D.A., Puglisi M.J., Hasty A.H., Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia, *Curr Diab Rep* 2009, 9: 26–32.
11. Janowska J, Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance, *Metabolism* 2006, 55: 1495–1499.
12. Jung H.S., Park K.H., Cho Y.M., Chung S.S., Cho H.J., Cho S.Y., Kim S.J., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S., Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis, *Cardiovasc Res* 2006, 69: 76–85.
13. Kershaw E.E., Flier J.S., Adipose tissue as an endocrine organ, *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (6): 2548–2556.
14. Kong C.S., Kim J.A., Kim S.K., Anti-obesity effect of sulfated glucosamine by AMPK signal pathway in 3T3-L1 adipocytes, *Food Chem Toxicol* 2009, 47: 2401–2406.
15. Konrad A., Lehrke M., Schachinger V., Seibold F., Stark R., Ochsenkühn T., Parhofer K.G., Göke B., Broedl U.C., Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19: 1070–1074.
16. Lee H., Kang R., Yoon Y., SH21B, an anti-obesity herbal composition, inhibits fat accumulation in 3T3-L1 adipocytes and high fat diet-induced obese mice through the modulation of the adipogenesis pathway, *J Ethnopharmacol* 2010, 127: 709–717.

17. Lefterova M.I., Lazar M.A., New developments in adipogenesis, *Trends Endocrinol Metab* 2009, 27: 107–114.
18. Lobstein T., Baur L., Uauy R., Obesity in children and young people: a crisis in public health, *Obes Rev* 2004, 5 (supl. 1): 4–85.
19. Owecki M., Otyłość epidemią XXI wieku, *Przegl Kardiodiabet* 2009, 4: 36–41.
20. Pinent M., Blade M.C., Salvado M.J., Arola L., Ardevol A., Intracellular mediators of procyanidin-induced lipolysis in 3T3-L1 adipocytes, *J Agric, Food Chem* 2005, 53: 262–266.
21. Poulos S.P., Hausman D.B., Hausman G.J., The development and endocrine functions of adipose tissue, *Mol Cell Endocrinol* 2010, 323: 20–34.
22. Rosen E.D., Spiegelman B.M., Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis, *Nature* 2006, 444: 847–853.
23. Trayhurn P., Beattie J.H., Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ, *Proc Nutr Soc* 2001, 60: 329–339.
24. Trayhurn P., Wood I.S., Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, *Br J Nutr* 2004, 92 (3): 347–355.

**Marta Kadzik-Wasyl, Magdalena Jurzak**

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## *Wpływ hormonów na starzenie się skóry*

**Streszczenie:** Starzenie się organizmu to proces naturalny i nieunikniony. Polega głównie na spowolnieniu procesów regeneracji komórek i oraz ich aktywności biologicznej. Zarówno przebieg starzenia się, jak i jego początek są uwarunkowane genetycznie (czynniki wewnątrzpochodne) oraz stymulowany przez warunki środowiskowe (czynniki zewnątrzpochodne). Do czynników wewnątrzpochodnych zalicza się zmiany hormonalne pojawiające się z upływem czasu, oraz skutki złej diety, stresu czy używek. Do czynników zewnątrzpochodnych zalicza się skutki wywołane promieniowaniem ultrafioletowym (UV) i skażeniem środowiska. Procesy poszczególnych typów starzenia nakładają się na siebie i nie są jednoznaczne do zróżnicowania. Dzięki obecności receptorów dla hormonów skóra jest narządem efektorowym dla wielu hormonów, zwłaszcza płciowych. Estrogeny są hormonami płciowymi mającymi największy wpływ na skórę kobiet i zmiany w niej zachodzące. Na estrogeny odpowiadają 2 typy receptorów estrogenowych: ER $\alpha$  i ER $\beta$ . Androgeny odgrywają znaczącą rolę zarówno w życiu mężczyzny, jak i kobiety. Androgeny działają poprzez dwie izoformy receptora androgenowego: AR-A i AR-B. Wśród wielu następstw zmian hormonalnych starzenia menopauzalnego ważną grupę stanowią zmiany zachodzące w skórze i jej przydatkach. W okresie klimakterium starzenie skóry ulega nasileniu.

**Słowa kluczowe:** hormonalne starzenie skóry, estrogeny, androgeny

**Abstract:** Aging is a natural process of the body and inevitable. It depends primarily on the deceleration process and the regeneration of cells and their biological activity. Both the aging process and its origin are genetically determined (intrinsic factors) and driven by environmental (extrinsic factors). The factors include both endogenous hormonal changes occur with the passage of time and the effects of poor diet, stress, and drugs. To exogenous factors include the effects caused by ultraviolet (UV) and environmental contamination. Different types of aging processes overlap and are not clear to diversify. Due to the presence of receptors for hormones skin is an organ effector for many hormones, especially sex. Estrogens are sex hormones having the greatest impact on women's skin and use changes. Respond to estrogen 2 types of estrogen receptors: ER $\alpha$  and ER $\beta$ . Androgens play a significant role in the lives of both men and women. Androgens act through the androgen receptor two isoforms AR-A and AR-B. Among the many consequences of the hormonal changes of aging are an important group of menopausal changes in the skin and its appendages. During menopause, aging skin is on the increase.

**Key words:** hormonal skin aging, estrogens, androgens

Do narządów steroidogennych zalicza się gonady męskie i żeńskie i korę nadnerczy [16]. Cholesterol jest substratem służącym do syntezy wszystkich hormonów steroidowych. Konwersja cholesterolu w pregnenolon jest pierwszym etapem steroidogenezy. Przemiana pregnenolonu w progesteron

jest katalizowana przy udziale dehydrogenazy 3 $\beta$ -hydroksysteroidowej/5 $\delta$ -izomerazy. Pregnenolon i progesteron są prekursorami wszystkich innych hormonów steroidowych. Przy udziale wielu enzymów przekształcane są w testosteron i androstendion. Te zaś w procesie aromatyzacji zostają przekształcone w estron (E1) i 17- $\beta$ -estradiol (E2) [11].

Estrogeny są hormonami płciowymi mającymi największy wpływ na skórę kobiet i zmiany w niej zachodzące [14].

U kobiety w okresie przedmenopauzalnym większość estrogenów, zwłaszcza 17 $\beta$ -estradiolu, wydzielają komórki warstwy ziarnistej jajników z wcześniej zsyntetyzowanych androgenów. Niewielkie ilości estrogenów są wydzielane również przez korę nadnerczy. Po menopauzie, gdy jajniki nie pełnią już swojej wydzielniczej funkcji, rolę tę przejmuje tkanka tłuszczowa.

Powstawanie estrogenów to reakcje katalizowane przez aromatazę – enzym powodujący transformację androgenów w estrogeny. U mężczyzn estrogeny powstają w korze nadnerczy i bogatych w ten enzym komórkach Leydiga jąder.

Do estrogenów zaliczas się estron (E1), estradiol (E2), estriol (E3). Różnią się one ułożeniem grup hydroksylowych i siłą działania. Najbardziej aktywny jest estradiol. Estron i estriol są zaliczane do słabych estrogenów [7]. Estrogeny pełnią również ważne funkcje również u mężczyzn. Powstają w tradycyjnym szlaku reakcji syntezy, aromatyzacji androgenów katalizowanej przez odpowiednie enzymy. Synteza taka ma miejsce w komórkach jądra i innych narządach układu płciowego. Dodatkowym źródłem hormonów są tkanki pozagonadalne, posiadające możliwość aromatyzacji androgenów do estrogenów.

Przemiana androgenów w estrogeny jest ściśle powiązana ze współczynnikiem BMI (wskaźnik masy ciała). U mężczyzn z nadwagą zwiększa się stężenie estrogenów w osoczu przy jednoczesnym spadku stężenia testosteronu. Oprócz tego źródłem estrogenów są komórki mięśniowe, skóra, tkanka kostna, mózg oraz gruczoł piersiowy [4].

Skóra jako narząd hormonozależny jest pod ciągłym wpływem hormonów, głównie płciowych, za pośrednictwem odpowiednich receptorów. Największe nagromadzenie receptorów znajduje się w miejscach estrogenozależnych, takich jak: twarz, kończyny dolne, narządy płciowe oraz mózg (kora mózdzku, podwzgórze, przysadka), kości, gruczoł piersiowy, narządy moczowo-płciowe, a także układ sercowo-naczyniowy.

Receptorowe białka dla receptorów estrogenowych (ER) i receptorów androgenowych (AR) znajdujące się w jądrze komórkowym posiadają wyodrębnione struktury, domeny, odpowiadające za wiązanie ligandu, DNA

i aktywację transkrypcji. Estrogeny działają poprzez receptor estrogenowy z rodziny receptorów steroidowych, jądrowych aktywujących czynniki transkrypcyjne. Na estrogeny odpowiadają 2 typy receptorów: ER $\alpha$  i ER $\beta$  posiadające bardzo podobną budowę. Po przyłączeniu liganda do receptora następuje dimeryzacja ER, a następnie reakcja z DNA. W reakcji tej biorą udział elementy odpowiedzi estrogenowej, tak zwane ERE (*estrogen-response-elements*) oraz czynniki transkrypcyjne, w wyniku czego powstaje kompleks inicjujący transkrypcję [4]. Oprócz działania za pośrednictwem receptorów, istnieją inne, pozareceptorowe drogi działania estrogenów [14].

Odpowiedź komórkowa na hormony zależy od stężenia receptorów w danym narządzie czy tkance. Receptory  $\alpha$  i  $\beta$  różnią się ekspresją oraz rozmieszczeniem. Ich liczba waha się w zależności od płci i okolicy ciała. Najwięcej znajduje się w skórze twarzy, w okolicach płciowych i nóg. Dużo więcej receptorów posiadają kobiety. Efekt działania obu typów receptorów na konkretne tkanki czy narządy zależy od interakcji pomiędzy nimi. Ich działanie, czyli ekspresja w tkankach, powinna się równoważyć czynnościowo. Receptor  $\beta$  dominuje w skórze. Jest on obecny w keratynocytach oraz komórkach skóry właściwej. Nie stwierdzono receptora  $\alpha$  w komórkach naskórka. Występuje on natomiast w makrofagach i fibroblastach. ER są obecne w komórkach dendrytycznych, komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, a także w melanocytach [3]. W keratynocytach, makrofagach i fibroblastach znajdują się również receptory progesteronowe i androgenowe.

W czasie menopauzy zmienia się stężenie hormonów płciowych i gęstość receptorów. Rozmieszczenie receptorów estrogenowych nie zmienia się, maleje natomiast gęstość receptora androgenowego i progesteronowego o około 40% w stosunku do okresu przedmenopauzalnego.

Estrogeny wpływają na wszystkie komórki skóry. W naskórku estrogeny zwiększają ilość mitoz komórek warstwy podstawnej naskórka. Skutkiem tego jest wzrost różnicowania się keratynocytów i nasilenie proliferacji. Dzieje się tak poprzez spadek produkcji cytokin CCL5, CXCL10 i CXCL8 w komórkach naskórka. Wymienione cytokiny hamują apoptozę keratynocytów, więc ich obniżony poziom wpływa na nasilenie proliferacji. Estrogeny stymulują prawidłową adhezję komórek naskórka przez receptor CD44, wpływają na nasilenie metabolizmu markerów i ich wytwarzanie oraz na powstawanie ziarnistości keratohialinowych.

Estrogeny hamują syntezę interleukiny 12 (IL-12) i TNF $\alpha$  (czynnika martwicy nowotworowej), przez co osłabiają zdolność komórek Langerhansa do prezentacji antygenów.

Włókna kotwiczące komórek naskórka zbudowane są z kolagenu typu VII. Jest on syntetyzowany przez fibroblasty skóry właściwej. Estrogeny wpływają na połączenie skórno-naskórkowe poprzez interakcje tych włókien z błoną podstawną.

Włókienka kotwiczące zapewniają prawidłową kohezję pomiędzy skórą właściwą a naskórkiem. Dzięki temu możliwa jest prawidłowa wymiana substancji odżywczych pomiędzy tymi dwoma warstwami. Drugą funkcją takiego połączenia jest utrzymywanie prawidłowej gęstości skóry, co obrazuje się w zapobieganiu opadania oraz osłabia efekty chronologicznego starzenia się skóry [16].

Kolagenem stanowiącym około 80% całkowitego kolagenu skóry właściwej jest typ I, kolagen typu III stanowi około 15%. Kolagen III typu odpowiada za elastyczność skóry, natomiast kolagen I za jej wytrzymałość.

Estrogeny, poprzez znajdujący się na fibroblastach ER $\alpha$  (receptor  $\alpha$ ), wpływają na produkcję kolagenu typu I i III. Synteza ta odgrywa znaczącą rolę w procesach gojenia. Hormony estrogenowe wywierają wpływ na produkcję przez fibroblasty TGF- $\beta$ 1 (transformującego czynnika wzrostu) i bFGF (zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów). Efektem tego jest pobudzenia metabolizmu fibroblastów i wzmożona synteza kolagenu.

Makrofagi produkują NGF (czynnik wzrostu nerwów), keratynocyty natomiast produkują GM-CSF (czynnik wzrostu kolonii granulocytarnomakrofagowych). Estrogeny poprzez pobudzający wpływ na keratynocyty i makrofagi przyczyniają się do reepitalizacji szybszego ziarninowania oraz odbudowę nerwów wokół zranienia (udział w procesie gojenia).

Hormony płciowe, a w głównej mierze estradiol pobudza fibroblasty do syntezy GAG-ów (glikoaminoglikanów), PG (proteoglikanów). Substancje te, będące składowymi macierzy pozakomórkowej, wpływają na prawidłową jędrność i gęstość skóry oraz jej prawidłowe nawilżenie [16].

Progesteron jest naturalnym hormonem steroidowym złożonym z 21 atomów węgla. Pełni on zasadniczą rolę w regulacji rozrodczych funkcji kobiety. Syntezowany jest w jajnikach, jądrach, łożysku, komórkach glejowych układu nerwowego, nadnerczach. W ciałku żółtym jajników progesteron osiąga największe stężenie.

Rozmieszczenie receptorów jest cechą osobniczą. Wyodrębniono dwa typy receptorów progesteronu PR-A i PR-B znajdujące się w jądrze docelowych komórek. Występują one w melanocytach, keratynocytach, gruczołach potowych, gruczołach łojowych oraz mieszkach włosowych, macicy, gruczołach sutkowymi, przysadce oraz w centralnym układzie nerwowym. Progesteron wykazuje również powinowactwo do receptorów androgenowych, jednakże nie wywołuje androgenowego efektu.

Działanie progesteronu jest synergistyczne z estrogenami. Progesteron ma wpływ na błonę śluzową macicy, przeciwdziałają osteoporozie przez wzmaganie działania estrogenów [3]. Progesteron jest głównym substratem do syntezy steroidów, takich jak androstendion, estron, estradiol czy kortyzol [13].

Androgeny odgrywają znaczącą rolę w życiu mężczyzn i kobiet. U mężczyzn najważniejszym w tej grupie hormonów jest testosteron. W 95% syntezowany jest on przez jądra. Pozostała część w większości syntezowana jest przez korę nadnerczy. U kobiet około 25% testosteronu syntezowane jest w jajnikach, 25% w nadnerczach aż około 50% obwodowo.

Najsilniejsze działanie docelowe przejawia DHT-5 $\alpha$  dihydrotestosteron. Prawie w całości pochodzi z pozagonadalnej syntezy. Również gonady i kora nadnerczy wydzielają androgeny będące substratami pozagonadalnej produkcji hormonów płciowych [11].

Bez względu na to, gdzie produkowane są androgeny i ich rodzaj, ich docelowym miejscem działania jest receptor androgenowy. Istnieją dwie izoformy tego receptora: AR-A i AR-B. Oba typy wykazują prawie identyczne działanie i występują we wszystkich tkankach. Oprócz tego znajdują się w gruczołach potowych, mieszkach włosowych, mięśniach gładkich, mięśniu sercowym, tarczycy, nadnerczach, mózgu. Ekspresja receptora w dużej mierze zależy od wieku osoby i rodzaju tkanki. Połączony hormon z receptorem powoduje spadek transkrypcji genu dla AR.

Dihydrosteron (DHT) wykazuje największe powinowactwo do receptora, nieco mniejsze wykazuje testosteron, androstendion i dehydroepiandrosteron. Ekspresja receptora jest uwarunkowana przez czynniki genetyczne, a ich stężenie się nie zmienia po przekwitaniu. Zaburzenia metabolizmu androgenów są traktowane również jako jeden z czynników etiopatogenezy występowania trądziku [12].

Starzenie skóry, a tym samym organizmu to naturalny i nieunikniony proces zarówno psychiczny, jak i biologiczny. Cechują go zachodzące w czasie zmiany, takie jak: spowolnienie procesów naprawczych (regeneracyjnych), spadek możliwości adaptacyjnych ustroju oraz odporności na stres środowiskowy, a także spadek biologicznej aktywności komórek ustroju.

Na widoczne zmiany występujące w skórze nakładają się dwa procesy: starzenia, związane z czynnikami zewnątrzpochodnymi (fotostarzenie), oraz starzenia związane z czynnikami wewnątrzpochodnymi [9].

Proces starzenia przebiega w tempie indywidualnym, adekwatnym do płci, rasy, predyspozycji genetycznych, stylu i warunków życia, pracy i pielęgnacji ciała. Jako że skóra jest narażona na szkodliwe oddziaływanie czyn-

ników zewnętrznych, w efekcie jest organem, na którym objawy starzenia są najbardziej widoczne.

Wyróżnia się kilka rodzajów starzenia się skóry. Starzenie genetyczne (wewnątrzpochodne) nazywane jest starzeniem chronologicznym, związane jest chronologicznymi zmianami zachodzącymi w organizmie, związanymi z upływającym czasem. Starzenie andropauzalne i menopauzalne związane są ze zmianami hormonalnymi zachodzącymi w organizmie. Miostarzenie – starzenie mimiczne związane z mimiką. Starzenie występujące pod wpływem czynników zewnętrznych, w obrębie którego wyróżnia się: fotostarzenie związane z przewlekłą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe oraz tzw. skórę palacza, związaną z wpływem na skórę dymu papierosowego.

Pomimo że istnieje podział i możliwość scharakteryzowania poszczególnych typów starzenia, nakładają się one i nie zawsze są jasne do różnicowania. Mają wspólne mechanizmy molekularne, biochemiczne i biologiczne [15].

Wewnątrzpochodne starzenie się skóry obrazują głównie procesy zwiotczeniowe i zanikowe. Skóra jest cienka, mało elastyczna, szara, źle odżywiona. Do miejsc, gdzie skutki tych procesów są najbardziej widoczne, zalicza się twarz, szyję, dekolt, grzbiety dłoni i przedramiona. W miejscach, gdzie mimika jest intensywna, pojawiają się zmarszczki. W zależności od głębokości mogą być głębokie lub płytkie. Pojawiają się one wokół oczodołów, na czole, policzkach, dolnej części twarzy, szyi. Z czasem następuje opadanie owalu twarzy, co jest spowodowane upośledzeniem funkcji włókien kolagenowych, elastynowych i retikulinowych.

Dodatkowo zanik podściółki tłuszczowej, zapadanie się policzków powodują zmiany w proporcjach twarzy. Ciągła praca mięśnia okrężnego ust powoduje powstawanie zmarszczek zwanych kodem kreskowym. Skóra nad górną wargą staje się coraz mniej elastyczna i obserwuje się jej nadmiar w tej okolicy.

Kolejnym objawem jest suchość skóry. Pomimo faktu, że może ona wystąpić u każdego, osoby starsze są predysponowane do tego typu zmian. Problem suchości dotyczy prawie 100% populacji po 60. roku życia.

W procesie starzenia skóry może również dojść do niedokrwienia, co przejawia się błądzeniem skóry. Liczne przebarwienia i plamki są wynikiem zaburzenia funkcji i rozmieszczenia melanocytów. Na skutek osłabienia naczyń, mogą pojawiać się teleangiektazje. W bardziej zaawansowanym stadium starzenia skóry może dojść do pojawienia się świądu starczego, łojotoku oraz różnych stanów przednowotworowych i nowotworowych, najczęściej podstawno- lub kolczystokomórkowych.

W ciągu całego procesu starzenia fizjologicznego zmniejsza się liczba komórek Langerhansa. Ich wypustki dendrytyczne ulegają skróceniu, co powoduje osłabienie odpowiedzi immunologicznej i powstawania stanów chorobowych. Maleje również ilość 7-dehydrocholesterolu. Jest on prekursorem witaminy D<sub>3</sub>, syntetyzowanej w naskórku [15].

Wszystkie te zmiany zachodzące w procesie chronostarzenia są bardzo złożone i różnorodne. Nakłada się na nie mnóstwo czynników zewnętrznych, dlatego tak ważna jest szeroko rozumiana profilaktyka, która pozwoli na spowolnienie tego procesu.

W procesie fotostarzenia będącego efektem nadmiernej ekspozycji na promieniowanie UV, skóra staje się szorstka, bardziej pogrubiała, zmarszczki są dość głębokie, a pory rozszerzone. Zauważalne są hiper- i hipopigmentacje na skutek nierównomiernej dystrybucji melanocytów [2]. W procesie fotostarzenia może również dochodzić do powstania zmian histopatologicznych zwanych elastozą słoneczną [8].

Uszkodzona promieniami UV skóra wykazuje spadek liczby komórek Langerhansa oraz ich aktywności. W konsekwencji prowadzi to do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej i rozwoju schorzeń skóry. Upośledzenie odpowiedzi immunologicznej spowodowane ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe może prowadzić nie tylko do rozwoju nowotworów skóry. Najczęstszymi objawami fotostarzenia są zaskórniki, piegi, rozproszone hiperpigmentacje, punktowe odbarwienia, powierzchowne zmarszczki, głębokie bruzdy, skóra romboidalna, gwiaździste pseudoblizny, plamica, rogowacenie słoneczne [10].

Objawy starzenia spowodowane promieniowaniem UV to nie tylko defekt kosmetyczny, ale też dermatologiczny. Oprócz wyżej wymienionych zmian, można stwierdzić również zmiany przednowotworowe i nowotworowe, dlatego tak ważna jest odpowiednia profilaktyka.

Menopauza jest wynikiem utraty aktywności wszystkich pęcherzyków jajnikowych oraz wygasania czynności hormonalnej jajników, co jest procesem fizjologicznym. Menopauzę dzieli się na podokresy: premenopauzę, perimenopauzę, właściwą menopauzę, okres pomenopauzalny. Premenopauza rozpoczyna się około 40 roku życia. W tym okresie charakterystyczny jest wzrost stężenia hormonów gonadotropowych w surowicy. Innych zmian nie obserwuje się. Perimenopauza charakteryzuje się obniżeniem stężenia estrogenów i progesteronu. Okres pomenopauzalny charakteryzuje wzrost stężenia hormonów gonadotropowych: hormonu folikulo-tropowego (FSH) i luteinizującego (LH). Powodem tego jest zaburzenie sprzężenia zwrotnego na osi podwzgórze-przysadka-jajniki [14]. Stężenie

progesteronu i estrogenów jest niskie. W wyniku obwodowej aromatyzacji androstendionu zwiększa się stężenie estronu, a stężenie estradiolu maleje. Jajniki ciągle są zdolne do produkcji, lecz jego synteza jest znacznie mniejsza w porównaniu z okresem przedmenopauzalnym. Często stężenie testosteronu wytwarzanego przez komórki zrębu jajników nie zmienia się. Dopiero kilka lat po przebytej menopauzie stopniowo maleje.

W okresie okołomenopauzalnym maleje również stężenie dehydroepiandrosteronu (DHEA) [3].

Wśród wielu następstw zmian hormonalnych starzenia menopauzalnego ważną grupę stanowią zmiany zachodzące w skórze i jej przydatkach. W okresie klimakterium starzenie skóry ulega nasileniu. Nakłada się na to proces starzenia fizjologicznego, fotostarzenie oraz zmiany hormonalne związane z klimakterium.

W wyniku braku pobudzenia komórek warstwy podstawnej naskórka ilość podziałów mitotycznych spada. W efekcie dochodzi do atrofii wszystkich jego warstw. Na skutek małej ilości mitoz, warstwa kolczysta i ziarnista staje się cieńsza. Zaburzenia syntezy lipidów w naskórku prowadzą do osłabienia bariery skórnej oraz suchości skóry.

Ilość białek kotwiczących maleje. Objawia się to głównie spłaszczeniem granicy skórno-naskórkowej. Na skutek niskiego stężenia estrogenów obniża się synteza kolagenu VII. Poprzez tworzenie włókien kotwiczących bierze on udział w tworzeniu połączeń pomiędzy skórą właściwą a naskórkiem. Efektem spłaszczenia brodawek i sopli jest osłabienie wymiany metabolitów i substancji odżywczych [16].

Na skutek braku oddziaływania estrogenów na macierz pozakomórkową, skóra staje się mniej gęsta. Staje się sucha, atroficzna z atonią skóry właściwej. W wyniku zachodzących zmian skóra jest mało elastyczna, cienka, pobrazdowana, ze zmarszczkami o różnej głębokości. Zmieniają się również proporcje twarzy, pojawiają się strefy cienia. Zmniejszenie ilości naczyń krwionośnych i zaburzenia funkcjonowania melanocytów powoduje bladeść skóry lub hiper- czy hipopigmentację. Teleangiektazje pojawiają się na policzkach i w okolicach nosa. Skóra staje się delikatna i podatna na podrażnienia.

Charakterystycznym objawem starzenia jest hirsutyzm. Zjawisko to polega na nadmiernym owłosieniu skóry twarzy. Większa dostępność receptorów androgenowych na twarzy sprawia, że zjawisko to nie dotyczy innych obszarów androgenozależnych. Może również nasilić się wypadanie włosów w okolicy łonowej, dołów pachowych oraz owłosionej skóry głowy, przypominając łysienia typu męskiego [16].

Oprócz hirsutyzmu starzenie pomenopauzalne charakteryzuje cofanie linii czołowej włosów, ich przerzedzenie i ścięczenie, czasem z pozostawieniem blizn. Część kobiet po przebytych klimakterium choruje na keratodermię klimakteryczną. Polega to na nadmiernym rogowaceniu okolicy dłoni i podeszew. W konsekwencji skóra pęka, tworząc bolesne rozpadliny. W okresie pomenopauzalnym występuje również suchość błon śluzowych jamy ustnej i pochwy, dając uczucie dyskomfortu i dolegliwości bólowe. Wszystkie zmiany zachodzące w skórze są wynikiem braku pobudzania receptorów znajdujących się w określonych tkankach poprzez hormony płciowe [14].

Zmniejszenie syntezy kolagenu, elastyny i proteoglikanów to zmiany charakterystyczne dla skóry właściwej. Dzieje się tak na skutek zaburzeń aktywności fibroblastów, są one komórkami spoczynkowymi. W ciągu pierwszych 6 miesięcy menopauzy gwałtownie zmniejsza się ilość kolagenu, później proces ten zwalnia. Oprócz zmian ilościowych włókna kolagenowe mają zmienione właściwości chemiczne i fizjologiczne. Są pofałdowane, sztywne, nieregularnie rozmieszczone. Oprócz tego zwiększa się aktywność kolagenaz (metaloproteinazy: 1, 8, 13). Włókna elastynowe również ulegają procesom degeneracyjnym. Są rozmieszczone nieregularnie oraz stają się odwodnione, co zaburza ich funkcję.

Zmiany hormonalne okresu menopauzalnego powodują również zmiany w innych strukturach macierzy pozakomórkowej. Przez upośledzone funkcje fibroblastów spada ilość wytwarzanego przez nie kwasu hialuronowego. Skóra staje się wrażliwsza na oddziaływanie czynników zewnętrznych, głównie promieniowanie UV. Zaburzeniu ulega synteza siarczanu chondroityny oraz glikoaminoglikanów. Substancje te odpowiadają za prawidłowe nawilżenie skóry właściwej. Są substancjami silnie higroskopijnymi, kontrolują własności mechaniczne włókien, co wywiera zasadniczy wpływ na elastyczność i sztywność tkanek.

Układ naczyniowy skóry właściwej ulega przerzedzeniu, ściany naczyń krwionośnych są pogrubione.

Tkanka tłuszczowa w okresie pomenopauzalnym ulega atrofii. Zaburzone zostają procesy lipogenezy oraz różnicowania się adipocytów. Maleje również dolność adipocytów do gromadzenia tłuszczów. Proces ten najbardziej widoczny jest w okolicy oczodołów, podbródka, kącików ust i kości policzkowych

Termin andropauza określa zespół objawów spowodowanych zahamowaniem aktywności gonad powyżej 50. roku życia. W przeciwieństwie do menopauzy, która dotyka wszystkie kobiety, andropauzę przechodzi około

10% mężczyzn. Zjawisko to jest analogiczne do menopauzy, choć nie ma tak wyraźnego momentu rozpoczęcia. Głównym objawem andropauzy jest zahamowanie syntezy androgenów, głównie testosteronu. Andropauzę określa się skrótem ADAM (*androgen deficiency in aging men* – niedobór androgenów u starzejących się mężczyzn).

Proces andropauzy jest powolny, a jego objawy kliniczne nie są charakterystyczne. Charakterystycznymi skutkami spadku stężenia testosteronu jest spadek libido, impotencja, uderzenia gorąca, zmniejszenie masy kości i beztłuszczowej masy ciała [1].

Od trzeciej dekady życia stężenie testosteronu zaczyna spadać. Zazwyczaj jego stężenie spada poniżej dolnej wartości progowej dopiero po 80. roku życia. Pomiędzy 40. a 70. rokiem życia stężenie wolnej frakcji w ciągu roku spada około 1%. Zdarza się, że pomimo dość wysokiego stężenia całkowitego testosteronu, stężenie wolnej frakcji jest poniżej normy.

Powodem malej ilości testosteronu jest spadek wytwarzania przez jądra i nanercza pregnenolonu, dehydroepiandrosteronu i  $\delta$ 4-androsteronu będącymi jego prekursorami.

Obserwuje się spadek liczby komórek Leydiga. Funkcja jąder dodatkowo jest upośledzana przez nieprawidłowy styl życia, cukrzycę, alkoholizm, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc czy niewydolność nerek.

Pomimo zahamowania syntezy estradiolu spowodowanego małym stężeniem jego prekursorów (siarczan dehydroepiandrosteronu i testosteronu), u mężczyzn w podeszłym wieku jego ilość może być większa niż testosteronu.. Jest on wytwarzany przez tkankę tłuszczową. Takie zmiany hormonalne są przyczyną wzrostu ryzyka ginekomastii [6].

Objawy przekwitania można podzielić na trzy grupy: seksualne, psychologiczne i somatowegetatywne. Zaburzenia seksualne charakteryzują się głównie spadkiem libido [5]. Do objawów psychologicznych można zaliczyć zmienność nastroju, nadpobudliwość, upośledzenie koncentracji, uczucie otępienia, anhedonia (utrata zdolności odczuwania przyjemności). Do dolegliwości psychosomatycznych zalicza się bóle stawów i mięśni, uderzenia gorąca, nadmierną potliwość, zaburzenia snu, osłabienie zdolności koncentracji i zapamiętywania oraz męczliwość.

W trakcie andropauzy zauważalna jest ciągła, powolna utrata masy ciała. Spadek gęstości mineralnej kości. Jest powodem osteopenii i osteoporozy. Wzrasta natomiast ilość tłuszczu całkowitego i trzewnego. Widocznym objawem tego jest otyłość obwodowa. Osłabienie masy mięśniowej i kostnej oraz nadmierna męczliwość są przyczyną częstych złamań w wieku starszym [5].

Proces starzenia jest nieuchronny i dotyczy każdego człowieka. Od ukończenia 25. roku życia organizm starzeje się, czego objawy są najbardziej zauważalne na skórze. Oprócz stymulacji czynnikami wewnętrznymi, takimi jak zmiany hormonalne, jest ona narażona na czynniki zewnętrzne. Brak stosowania filtrów ochronnych przed promieniowaniem UV, stres, używki – głównie działanie dymu papierosowego, zanieczyszczenie środowiska, kontakt z detergentami oraz niedobór niezbędnych witamin oraz mikro- i makroelementów, znacznie przyspieszają proces starzenia.

Zarówno styl życia, odpowiednia pielęgnacja skóry, jak i pogodzenie się z upływającym czasem i odpowiednia higiena psychiczna są niezbędne do dobrego samopoczucia, co przekłada się na stan skóry.

## Bibliografia

1. Bochdanowicz-Pawlak A., Milewicz A., Endokrynologia okresu przekwitania i starzenia się, *Przew Lek* 2008, 5:88–92.
2. Galus R., Zandecki Ł., Antyszko M., Borowska K., Zabielski S., Fotostarzenie skóry, *Pol Merk Lek* 2007, 22: 580–584.
3. Grycewicz J., Cypryk K., Wpływ hormonów płciowych na występowanie zaburzeń metabolicznych u kobiet w okresie menopauzy, *Przeł Menop* 2008, 1: 29–37.
4. Kondarewicz A., Urban F., Marchlewicz M., Wiszniewska B., Estrogeny w męskim układzie płciowym, *Post Biol Kom* 2008, 4 (35): 499–516.
5. Krysiak R., Okopień B., Patogeneza i obraz kliniczny andropauzy, *Pol Merk Lek* 2012, 32: 70–73.
6. Krysiak R., Okopień B., Gdula-Dymek A., Terapia testosteronem u pacjentów z andropauzą, *Wiad Lek* 2007, 60 (7–8): 356–364.
7. Malinowska-Kołodziej I., Marcol W., Lewin-Kowalik J., Czym jeszcze zaskoczą nas estrogeny?, *Wiad Lek* 2006, 59 (7–8): 527–533.
8. Olek-Hrab K., Hawrylak A., Czarnecka-Operacz M., Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry, *Post Dermatol i Alerg* 2008, 5 (25): 226–234.
9. Ostrowska J., Skrzydlewska E., Starzenie – przyczyny i skutki, *Pol J Cosmet* 2008, 11 (1): 25–39.
10. Rucińska A., Zmiany kliniczne i histologiczne w przebiegu fotostarzenia się skóry, *Pol J Cosmet* 2008, 11 (1): 40–46.
11. Rumianowski B., Laszczyńska M., Brodowska A., Piasecka M., Karakiewicz B., Polimorfizm genetyczny kluczowych enzymów szlaku biosyntezy estrogenów u kobiet, *Post Biol Kom* 2010, 2 (37): 307–322.
12. Skałba P., Dąbkowska-Huć A., Androgeny u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym, *Przeł Menop* 2006, 3: 132–137.

13. Warenik-Szymankiewicz A., Męczkalski B., Progesteron mikronizowany. Jego właściwości oraz zastosowanie w ginekologii i położnictwie, *Przeł Menop* 2005, 1: 15–19.
14. Wojnowska D., Juskiewicz-Borowiec M., Chodorowska G., Wpływ menopauzy na starzenie się skóry, *Post Dermatol i Alerg* 2006, 3 (23): 149–156.
15. Zegarska B., Woźniak M., Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry, *Gerontol Pol* 2006, 4 (14): 153–159.
16. Zegarska B., Woźniak M., Wpływ estrogenu na zmiany zachodzące w skórze, *Przeł Menop* 2007, 4: 233–238.

**Aleksandra Broszencka, Marta Kowalewska**

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## ***Cellulit jako defekt kosmetyczny i naturalne metody jego zwalczania***

**Streszczenie:** Cellulit, inaczej nazywany lipodystrofią, to nieprawidłowa struktura tkanki tłuszczowej ze zmianami w tkance podskórnej. Pojawia się już u młodych dziewcząt w okresie dojrzewania, ale może również wystąpić w późniejszym wieku z wielu różnych powodów. Występuje w kilku postaciach, łatwiejszych lub trudniejszych do zwalczania; ich występowanie uzależnione jest głównie od wieku i typu budowy ciała. Istnieje kilka sposobów zapobiegania cellulitowi oraz zredukowania zmian już istniejących, które niewielkim kosztem można wykonać samodzielnie w domu. Nie wszystkie kobiety wierzą w skuteczność tego typu zabiegów. Najprostszym sposobem przekonania się, czy rzeczywiście działają, jest przeprowadzenie badania wśród kobiet w różnych grupach wiekowych i sprawdzenie ich doświadczeń i efektów związanych z naturalnymi metodami zwalczania cellulitu.

**Słowa kluczowe:** cellulit, skóra, lipodystrofia

**Abstract:** Cellulite otherwise called lipodystrophy is improper distribute adipose tissue with changes in the subcutaneous tissue. There is already at young girls in puberty but can also occur at a later age for different reasons. Occurs in several forms, more or less possible to control. Their occurrence is depends mainly on your age and body type. There are several ways of preventing the cellulite and reduce existing changes that can be made inexpensively at home. Not all women believe in the efficacy of such treatments. The easiest way to find out whether they really work is carry out research among women in different age groups and check what is their experience in the natural methods to combat cellulite and what are the results.

**Key words:** cellulite, skin, lipodystrophy

Cellulit dotyczy wielu kobiet i często jest powodem liczych kompleksów. W gabinetach kosmetycznych można spotkać wiele zabiegów antycellulitowych, ale ze względu na ich wysoką cenę oraz częstotliwość, z jaką trzeba się im poddawać, wiele kobiet nie może sobie na takie zabiegi pozwolić. Warto zatem zapoznać się z domowymi sposobami redukcji cellulitu, ze względu na niskie koszty i łatwość wykonania. W drogeriach jest dostępnych wiele kosmetyków antycellulitowych, ale opinie na ich temat są różne. Jedne kobiety uważają, że po stosowaniu kosmetyków zauważyły dużą różnicę w wyglądzie cellulitu, inne uważają, że kosmetyki te w żaden sposób nie działają. Aby

dowiedzieć się, czy kosmetyki są wartościowe, trzeba poznać mechanizm ich działania oraz składniki w nich zawarte. Aby skutecznie leczyć cellulit należy poznać powody jego powstawania, etapy rozwoju oraz rodzaj.

Cellulit to zaburzenie, w którym dochodzi do niewłaściwego i nadmiernego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej na poszczególnych obszarach ciała, tj. pośladkach, brzuchu, biodrach, udach, kolanach, ramionach i sutkach. W miejscach tych występuje większa ilość receptorów związanych z lipogenezą [6]. Cellulit charakteryzuje się obrzękowo-włókniejącym zwyrodnieniem tkanki łącznej podskórnej, związanym z zaburzeniem funkcjonowania układu żylny-limfatycznego oraz nadmierną polimeryzacją tkanki łącznej tłuszczowej. Proces powstawania zaczyna się od zaburzeń w krążeniu krwi, który spowodowany jest nadmierną przepuszczalnością naczyń włosowatych, utrudnionym spalaniem tłuszczu, niedostatecznym usuwaniem produktów przemiany materii i toksyn. Zastój limfy prowadzi do zwiększenia rozmiarów adipocytów, w których dochodzi do zmiany w składzie biochemicznym tłuszczów – ilość nasyconych kwasów tłuszczowych wzrasta, a nienasyconych spada. Przez nagromadzenie się lipidów w tkance tłuszczowej włókna kolagenowe skupiają się w koliste łuki, zwiększając włóknienie tkanki łącznej, przez co tworzą się twarde grudki w tkance podskórnej [7].

Cellulit w mało zaawansowanej postaci może pojawić się już u dziewcząt w wieku 11 lat i dotyczy nawet 12% nastolatek w okresie dojrzewania, co jest wynikiem burzy hormonalnej. W tak młodym wieku zabiegi antycellulitowe powinny być minimalne. Najlepszy będzie masaż z uwzględnieniem drenażu limfatycznego.

U kobiet dorosłych cellulit pojawia się w trakcie ciąży – ryzyko wystąpienia wzrasta wtedy o 20%. U kobiet, u których objawy występowały przed zajściem w ciążę, zmiany się nasilają. W organizmie zwiększa się bowiem ilość hormonów, tj. estrogenów, prolaktyny i insuliny, które powodują m.in. zaburzenia krążenia kończyn dolnych, czego wynikiem może być powstawanie cellulitu.

U kobiet dojrzałych z kolei często dochodzi do spadku formy fizycznej. Przybierają one wtedy na wadze, przez co sylwetka staje się nieproporcjonalna. Zwiększenie masy ciała może powodować nasilenie się cellulitu [11]. U kobiet w wieku okołomenopauzalnym dochodzi do zmniejszenia wrażliwości jajników na sygnał z przysadki, przez co hormony żeńskie produkowane są w mniejszych ilościach. Zwiększa się grupa kobiet, u których w tym okresie może pojawić się cellulit – aż o 25% [11, 13].

Występowanie cellulitu zależne jest od typu budowy ciała. Ludzie wysocy o smukłej budowie ciała reprezentują typ leptosomatyczny. Typ ten charak-

teryzuje znaczna przewaga tkanki łącznej nad tkanką tłuszczową, przez co nie mają skłonności do tworzenia się cellulitu. Jeżeli jednak ludzie o typie leptosomatycznym są mało aktywni fizycznie, tkanka łączna może ulec osłabieniu, a skóra zwiotczeniu. Osoby z dobrze rozwiniętym układem mięśniowo-kostnym, co wynika z dobrego rozwinięcia tkanki mięśniowej i jędrności łącznej, reprezentują typ atletyczny – osoby te mają słabe skłonności do tworzenia się cellulitu. Typ pykniczny reprezentują osoby, które często borykają się z nadwagą. Tkanka łączna jest mało wytrzymała i luźna, z tendencją do gromadzenia się tłuszczu. Z tego powodu u ludzi o typie pyknicznym cellulit występuje bardzo często [13].

Wyróżnia się cztery etapy nasilenia zmian: etap I – brak zewnętrznych, widocznych objawów. Po ściśnięciu palcami skóry bioder, ud, kolan, ramion, łokci lub sutków, pojawiają się delikatne pobruzdowania i guzki, tzw. skórka pomarańczowa. Skóra staje się mniej elastyczna i nasila się jej „ciastowatość”. Wzrasta przepuszczalność naczyń żylnych i zastój krwi żyłnej [7, 9]. Etap II to niewielkie zwłóknienie tkanki podskórnej, pobruzdowania skóry stają się widoczne po napięciu mięśni. Można zaobserwować pogłębienie objawów etapu I (spadek elastyczności, wzrost „ciastowatości”). Skóra staje się blada. Pojawia się obrzęk tkanki podskórnej, który uciska na adipocyty, powodując ich niedotlenienie i zwiększa reakcje zapalne w tkance podskórnej, które prowadzą do odkładania włókien kolagenowych [1, 7, 9]. W etapie III rozwija się zwłóknienie tkanki podskórnej, skóra staje się nierówna, utworzone w tkance podskórnej guzki stają się widoczne na skórze i wyczuwalne w dotyku [1, 7, 9]. Etap IV – skóra staje się pofałdowana, guzki powiększają swoje rozmiary, przedzielone są tkanką włóknistą, zagłębienia stają się wyraźniejsze. Zmiany na skórze uwydatniają się przy napięciu pośladków. Ucisk zwłókniałego kolagenu na naczynia włosowate i włókna nerwowe może powodować ból, od talii do kolan kontur ciała może być nierówny, dochodzi do zaburzeń funkcji naczyń żylnych. Na poziomie komórkowym widoczne są całkowicie rozwinięte reakcje zapalne i proces sklerotyzacji [1, 6, 7]. Początkowe zmiany lokalizują się na zewnętrznej stronie ud, przechodząc na stronę wewnętrzną, pośladki, biodra, brzuch, biust i zewnętrzną stronę ramion. Może pojawić się także na twarzy [4]. Wyróżnia się różne typy cellulitu w zależności od miejsca, w którym ta zmiana powstaje.

Cellulit twardy – zmiany powstają płasko w tkance podskórnej, są twarde i bolesne. Skóra pozostaje jędrna, zwiększa się jej spoistość, jest sucha, szorstka i zbita. Zmiany lokalizują się głównie na pośladkach, udach i wewnętrznych częściach kolan. Częściej występuje u młodych, aktywnych fizycznie kobiet poniżej 25 roku życia.

Cellulit wiotki – skóra jest mniej elastyczna, mało napięta, luźna, dająca się łatwo ująć w fałd. W dotyku wyczuwalna jest duża ilość guzków i zagłębień. Pojawiają się na kończynach dolnych i górnych, pośladkach, brzuchu, sutkach u kobiet około 40 roku życia, mało aktywnych fizycznie lub po odchudzaniu.

Cellulit obrzękowy – w wyniku gromadzenia się wody w tkankach tworzą się obrzęki. Ze względu na grawitację, obrzęki najpierw pojawiają się w miejscach położonych najniżej – kostkach, łydkach i kolanach, z czasem na udach i pośladkach. Skóra na obrzękniętych tkankach jest napięta, a konsystencją przypomina ciasto. Po uciśnięciu udaje się ją odkształcić. Predyspozycje wykazują kobiety z zaburzeniami krążenia i skłonnościami do obrzęków. Wskazane jest odciążenie kończyn i jak najrzadsze chodzenie w butach na wysokich obcasach.

Cellulit lipidowy – powstaje w tkance podskórnej, grudki tworzą się w wyniku nieprawidłowego metabolizmu tkanki tłuszczowej – do komórek tych dostarczany jest cukier i kwasy tłuszczowe, tworząc trójgliceryd. Jeśli proces rozpadu tego związku nie przebiega prawidłowo, cukier i tłuszcze zbierają się w komórkach, znacznie powiększając ich rozmiary. Przy cellulicie lipidowym wskazana jest poprawa krążenia [6, 7].

Cellulit mieszany – łączy cechy wszystkich zmian wymienionych powyżej [4, 7].

Przyczyn powstawania cellulitu jest wiele, dotychczas jednak nie udało się ustalić decydującej roli której z nich. Bierze się pod uwagę zaburzenia hormonalne, takie jak: nadczynność tarczycy – objawy zewnętrzne, to przedwczesne starzenie się, plamy i przebarwienia, a związane z powstawaniem cellulitu – zbyt duża ilość toksyn, która gromadzi się w skórze, mięśniach i tkance łącznej, suchość skóry, zwiotczenie tkanek i mięśni. Powodem może być też niedoczynność tarczycy – do powstawania cellulitu przyczynia się przybieranie na wadze (nawet do 10 kilogramów bez zmiany nawyków żywieniowych), suchość skóry i obrzęki nóg spowodowane zatrzymaniem wody w organizmie. Istotna może być również rola nadnerczy – kora nadnerczy produkuje hormony należące do dwóch grup: pierwsza z nich to mineralokortykoidy, które odpowiadają za równowagę mineralną i wodną w organizmie. Najważniejszy hormon tej grupy to aldosteron, którego nadmiar prowadzi do zatrzymania płynów i nadciśnienie tętnicze. Druga grupa to glikokortykosteroidy, które metabolizują węglowodany, białka i tłuszcze. Najważniejszym hormonem jest kortyzol, którego nadmiar powoduje zahamowanie syntezy protein, tory metaboliczne zostają przekierowane w syntezę tłuszczów, które gromadzą w tkance tłuszczowej, następu-

je zablokowanie metabolizmu tłuszczów i zahamowanie procesu lipolizy, co także prowadzi do nagromadzenia tłuszczu w adipocytach. Wynikiem jest przybieranie na wadze, zmniejszenie elastyczności włókien kolagenowych i elastyny, zwiotczenie tkanek, oraz tworzenie się cellulitu i rozstępów. Kolejnymi ważnymi hormonami produkowanymi przez korę nadnerczy są androgeny (męskie hormony), które w małych ilościach występują także u kobiet. Kortyzol i androgeny produkowane są podczas sytuacji stresowych, dlatego nazywa się je hormonami obronnymi. U ludzi narażonych na częsty stres dochodzi do nadprodukcji androgenów, kortyzolu i aldosteronu, czego wynikiem jest nadmierne owłosienie, nadwaga i powstawanie cellulitu. W przypadku nadprodukcji androgenów przez nadnercza i jajniki, dochodzi do nadwagi i powstania cellulitu, bardzo trudnego do usunięcia.

Rdzeń nadnerczy w sytuacjach zagrażających lub stresujących wydzieła ketacholaminy – adrenalinę i noradrenalinę [11]. Adrenalina wpływa na komórki tłuszczowe przez receptory adrenergiczne typu alfa, beta i NPY. Aktywacja receptorów typu alfa i NPY sprzyja lipogenezie i gromadzeniu się tłuszczu w miejscach, gdzie receptorów jest więcej. Adrenalina preferuje stymulowanie receptorów typu beta, które aktywują lipolizę [6].

W etiologii cellulitu istotne są również jajniki – wykorzystując cholesterol, produkują żeńskie hormony. Pierwsze z nich to estrogeny, które warunkują rozmieszczenie tkanki tłuszczowej i aktywują receptory typu alfa na biodrach i udach, sprzyjając odkładaniu się tam tłuszczu. Drugim hormonem jest progesteron. Kobiety z nadmiarem progesteronu dobrze trawią tłuszcze i nie mają tendencji do nadwagi. Pomimo tego, tłuszcz ma skłonność do odkładania się na bocznych częściach tułowia, tworząc tzw. boczek, oraz w głębokich warstwach tkanki podskórnej, na zewnętrznych częściach ud (tzw. bryczesy) [3, 11]. Duża ilość wytworzonych estrogenów przy małej ilości progesteronu powoduje szereg reakcji, które prowadzą do powstawania skóry pomarańczowej. Estrogeny oddziałują na receptory alfa adipocytów, sprzyjając procesowi lipogenezy (gromadzeniu się tłuszczu) i hamując lipolizę (rozkład tłuszczu). Zwiększają one ilość glikozaminoglikanów, które w przestrzeniach międzykomórkowym zwiększają zawartość płynu [6].

Tabletki antykoncepcyjne zawierają hormony, które przyczyniają się do rozmiękczenia i rozluźnienia podskórnej tkanki tłuszczowej. Mogą powodować przybieranie na wadze i obrzęki, co ma duży wpływ na tworzenie się cellulitu [12]. Skórka pomarańczowa występuje aż u 50% kobiet stosujących pigułki antykoncepcyjne [9, 11].

Istotne dla etiologii cellulitu mogą być również czynniki genetyczne. Geny warunkują indywidualne skłonności do tworzenia się cellulitu. Od-

powiadają one za pamięć o liczbie komórek tłuszczowych, czyli adipocytów, oraz pośrednio wpływają na magazynowanie się w nich tłuszczów. Genetycznie uwarunkowana jest produkcja receptorów, które są odpowiedzialne za wiązanie tłuszczu w komórkach adipocytów, wpływając na jego magazynowanie. Liczba komórek tłuszczowych także uwarunkowana jest genetycznie, a kobiety z większą ilością adipocytów i znajdujących się na nich receptorach, są bardziej narażone na wystąpienie cellulitu i jego cięższe postacie. Wpływ mają także skłonności do zaburzeń naczyń obwodowych, niewydolności krążenia oraz odpowiedź receptorów na estrogeny [3, 6, 10]. Cellulit częściej pojawia się u kobiet białej rasy niż żółtej i czarnej. U latynoamerykańskich kobiet zmiany pojawiają się przede wszystkim na biodrach, a u kobiet anglosaskich i nordyckich – na brzuchu [10].

Istotne również wydają się zaburzenia w układzie limfatycznym. Limfa krąży po całym organizmie, zbierając substancje toksyczne i odprowadzając do węzłów chłonnych. Stamtąd zostają przetransportowane do nerek i usunięte z organizmu. Funkcjonowanie układu limfatycznego zależy od elastyczności i sprawności tkanki łącznej. Jeżeli jest ona przepuszczalna i miękka, toksyny nie wędrują do węzłów chłonnych, ale wnikają w inne tkanki, m.in. zostają zgromadzone w komórkach tłuszczowych [7].

U ludzi, u których w diecie występuje za duża podaż tłuszczów i węglowodanów, dochodzi do nadmiernego wydzielania insuliny i nasilenia lipogenezy. Zbyt duża ilość soli wpływa na zatrzymanie wody w organizmie, a niedostateczne spożywanie błonnika powoduje zaparcia i spadek elastyczności skóry, przez co dochodzi do zastoju krwi i zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych. Również palenie papierosów wpływa na upośledzenie mikrokrążenia, niedotlenienie tkanek i zwiększenie ilości wolnych rodników [10].

Depresja, silny stres i przeżywanie emocji zwiększają ketacholaminy i lipogenezę. Kortyzol wpływa na zatrzymywanie wody w organizmie, gromadzenie się tłuszczu i zwiększenie stężenia cukru we krwi.

Zmiany chorobowe mogą też wywoływać leki: estrogeny, leki przeciwhistaminowe oraz betablokery [12].

W związku z ogromną skalą występowania cellulitu, szczególnie istotne są naturalne sposoby zwalczania cellulitu. Zalicza się do nich m.in. aktywność fizyczną – w walce z cellulitem istotna, gdyż tam, gdzie mięśnie są dobrze rozwinięte, cellulit jest mniejszy. Przy walce z cellulitem wskazane są ćwiczenia wzmacniające te obszary, na których on występuje, tj. uda, brzuch, ramiona i pośladki. W tym przypadku najlepszym sportem będzie jazda na rowerze, pływanie, gimnastyka w wodzie, nordic walking i tenis [8].

Oprócz aktywności fizycznej, niemałe znaczenie dla redukcji cellulitu ma masaż antycellulitowy – jego efektem jest zmniejszenie podskórnych nierówności, powstałych przez zaburzenia tkanki łącznej oraz nierównomierne ułożenia tkanki tłuszczowej. W połączeniu z użyciem kosmetyków redukujących tkankę tłuszczową i przyspieszających spalanie tłuszczu, przynosi dobre efekty, ponieważ podczas masażu skóra ulega rozgrzaniu i lepiej wchłania substancje czynne zawarte w kosmetyku [2, 3, 7]. Stosuje się tu zarówno masaż klasyczny, jak i drenaż limfatyczny oraz masaż bańką chińską.

Pomocny przy redukcji cellulitu okazuje się również peeling – zabieg polegający na złuszczeniu komórek naskórka lub/i skóry właściwej i przygotowaniu skóry do lepszego wchłonięcia substancji czynnych [5]. Skóra po peelingu nabiera świeżego i zdrowego wyglądu, lepiej oddycha, poprawie ulega też krążenie [4]. Aby skutecznie zwalczyć cellulit z diety należy wykluczyć lub ograniczyć pewne składniki. Przede wszystkim należy zwrócić uwagę na produkty powodujące zakwaszenie organizmu – czerwone mięso, kawa, herbata, słodczyce, przetwory mleczne. Ograniczyć należy tłuste potrawy, w szczególności smażone, a także sól i alkohol. W diecie antycellulitowej natomiast znajdować się duża ilość warzyw, owoców, ryb, nasion i orzechów. Należy także pamiętać o picciu dużej ilości wody, najlepiej z dodatkiem cytryny, ponieważ przyspiesza ona metabolizm i oczyszczanie organizmu z toksyn.

W walce z cellulitem ważne jest regularne stosowanie kosmetyków antycellulitowych, których działanie opiera się na właściwościach zawartych w nich substancji aktywnych. Zadaniem kosmetyków jest poprawa ukrwienia – przez pobudzenie mikrocyrkulacji produkty przemiany materii są szybciej usuwane ze skóry. Kosmetyki usprawniają lipolizę, tzn. uwalniają kwasy tłuszczowe z komórek tłuszczowych. Substancje aktywne działają przeciwobrzętkowo, zmniejszają przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz obniżają poziom glukozy we krwi.

Wspomagająco stosuje się też różnorodne doustne preparaty antycellulitowe – dostarczone od wewnątrz substancje usprawniają krążenie i przyspieszają proces spalania tłuszczu. Preparaty przynoszą jednak efekty tylko w połączeniu z innymi metodami. W preparatach przeciwcellulitowych stosowane są następujące składniki:

1) algi – zielone lub brunatne, usprawniają krążenie limfy i metabolizm tłuszczów; kwas alginowy wiąże toksyny; algi działają na skórę energetyzująco, przez co skutecznie nawilżają i ujędrniają;

2) arnika górską – jest bardzo dobrze wchłaniana przez głębokie naczynia włosowate, wzmacnia jej ściany, zapobiega aglutynacji płytek krwi, chroni przed zakrzepami żylnymi;

3) miłorząb japoński – uelastycznia naczynia włosowate i zmniejsza lepkość krwi, poprawia krążenie, regeneruje skórę i działa przeciwzapalnie;

4) bluszcz pospolity – pomaga w usuwaniu toksyn z organizmu, działa przeciwzapalnie, bakteriostatycznie, przeciwobrzękowo; jeden z najczęściej stosowanych składników w kosmetykach antycellulitowych i modelujących sylwetkę;

5) nostrzyk żółty – wzmacnia naczynia limfatyczne, przez co usprawnia przepływ limfy i udrażnia żyły;

6) kwiat bzu czarnego – usuwa nadmiar wody z przestrzeni międzykomórkowych, przez co skutecznie redukuje cellulit, ma też właściwości zmiękczające, wygładzające i łagodzące;

7) kofeina – rozszerza naczynia krwionośne zwiększając przepływ krwi i przemianę materii; bezpośrednio lub przez adrenalinę działa jako antagonist odpowiedzialnych za hamowanie lipolizy receptorów adenylinowych w komórkach tłuszczowych; skutecznie likwiduje nadmierną tkankę tłuszczową; jest często stosowana w kosmetykach antycellulitowych;

8) retinol – przyspiesza spalanie tkanki tłuszczowej, ponieważ wpływa na rozpad trójglicerydów na wolne kwasy tłuszczowe; wpływa na odnowę włókien kolagenowych;

9) koenzym A – przyspiesza przemianę materii, aktywuje spalanie wolnych kwasów tłuszczowych i hamuje proces ich odkładania się w tkance tłuszczowej;

10) L-karnityna – przyspiesza regenerację skóry, niezbędna do energetycznej przemiany kwasów tłuszczowych; cząsteczki karnityny wychwytyują tłuszcz z krwi i transportują do komórek organizmu, gdzie kwasy tłuszczowe przekształcane zostają w energię;

11) flawonoidy – działają przeciwzapalnie i przeciwutleniająco

12) saponiny – w preparatach antycellulitowych wykorzystuje się escynę (pozyskiwaną z kwiatu kasztanowca), ruskogeninę (z iglicy włoskiej), diosgeninę (z kozieradki), wszystkie mają właściwości przeciwzapalne i przeciwobrzękowe.

13) olejki eteryczne – geraniowy, rozmarynowy, bazyliowy i korzenne: usprawniają przemianę materii w skórze i usuwanie toksyn; olejek cedrowy, jałowcowy, cyprysowy, grejpfrutowy i paczulowy mają działanie diuretyczne; olejki imbirowy i cynamonowy stymulują spalanie trójglicerydów [8].

W celu sprawdzenia, jak dużym problemem dzisiejszych kobiet jest cellulit i w jaki sposób go zwalczają, przeprowadzono badanie na grupie 30 kobiet. Ankieta zawierała 17 pytań dotyczących cellulitu, a jej wyniki i wnioski przedstawiono poniżej. Wynika z niej, że cellulit występuje u większości ko-

biet – 66,6%. Wiek nie ma większego znaczenia, ponieważ kobiety borykają się z cellulitem w każdym przedziale wiekowym: 5% przebadanych miało mniej niż 20 lat, kolejne 5% od 31 do 40 lat, 30% ma 21 do 30 lat, kolejne 30% ma od 41 do 50 lat i więcej niż 50 lat. Osoby niemające cellulitu także znajdują się w każdym przedziale wiekowym: 10% badanych miało mniej niż 20 lat, 20% od 21 do 30 lat, 10% 31 do 40 lat, 20% od 41 do 50 lat, a 40% więcej niż 50 lat. Dane dotyczące wskaźnika BMI były następujące – 80% kobiet mających cellulit ma wagę prawidłową, 15% ma nadwagę, a 5% otyłość. 40% kobiet bez cellulitu ma wagę prawidłową, a 60% ma nadwagę. Świadczy to o tym, że cellulit nie zawsze występuje u osób z nadwagą.

Tryb życia ankietowanych także nie ma większego wpływu na występowanie cellulitu. 35% kobiet, u których występuje cellulit, prowadzi siedzący tryb życia, 60% prowadzi średnio aktywny tryb życia, a 5% aktywny tryb życia. U kobiet, u których zmiany nie występują, 20% prowadzi siedzący tryb życia, 70% aktywny tryb, a 10% bardzo aktywny. Większe znaczenie ma uprawianie sportu, aż 75% kobiet, u których występuje cellulit nie uprawia żadnego sportu.

Z ankiety wynika, że duże znaczenie w występowaniu cellulitu ma odżywianie. 13,3% ankietowanych odpowiedziało, że bardzo dużą uwagę przywiązuje do tego, co spożywa – u wszystkich tych osób cellulit nie występuje. 80% kobiet przyznających się do złych nawyków żywieniowych, boryka się z cellulitem. Ponadto w grupie kobiet z cellulitem prawie połowa pali papierosy (45%).

Duże znaczenie może mieć spożywanie alkoholu: u prawie 70% kobiet pijących alkohol sporadycznie i 75%, które piją go często, występuje cellulit, natomiast 65% kobiet, które nie mają problemu z cellulitem, nie pije alkoholu w ogóle.

Znaczenie mają także środki hormonalne. 100% kobiet niemających cellulitu nie zażywa środków hormonalnych, 35% kobiet z problemem cellulitu, zażywa środki hormonalne.

Przyglądając się ewentualnym przyczynom powstawania cellulitu można zauważyć, że najczęściej kobiet, u których on występuje, wykazuje zaburzenia układu nerwowego (40%) oraz zaburzenia hormonalne (35%). W grupie kobiet, u których nie występuje cellulit, 50% ma zaburzenia układu nerwowego, ale tylko 10% zaburzenia hormonalne. 40% z tej grupy kobiet, w pytaniu 9 nie zaznaczyło ani jednej odpowiedzi, co oznacza, że nie występują u nich przyczyny powstawania cellulitu.

57% kobiet, które stosują kosmetyki antycellulitowe, zauważyło niewielką poprawę. 100% kobiet, które stosują kosmetyki kilka razy w tygodniu,

zauważyło poprawę. 100% kobiet, które stosują kosmetyki więcej niż raz dziennie, zauważyło dużą poprawę. Regularne stosowanie kosmetyków antycellulitowych przynosi więc zadowalające efekty. Ponadto 60% kobiet, które zauważyły małą zmianę w redukcji cellulitu, pije sporo wody niegazowanej. Wśród kobiet, które zauważyły średni efekt redukcji cellulitu, 60% ćwiczy, 80% wykonuje peeling antycellulitowy i stosuje kosmetyki antycellulitowe.

Na podstawie przeprowadzonych badań ankietowych można wnosić, że obecnie cellulit występuje u większości kobiet, a jego przyczyny są różne. Można je podzielić na przyczyny związane z funkcjonowaniem organizmu, tj. zaburzenia hormonalne, związane z krążeniem, układem nerwowym, problemami z przemianą materii oraz słabości podskórnej tkanki łącznej. Większość kobiet zapytana o powody powstawania cellulitu, niezależnie od wieku wskazała któryś z wymienionych wcześniej czynników. Najczęściej podawanym powodem są zmiany hormonalne, u młodych dziewczyn następują one w okresie dojrzewania, dlatego już w młodym wieku cellulit się pojawia. Drugą grupą powodów powstawania cellulitu są związane z niehigienicznym trybem życia, złymi nawykami żywieniowymi i stosowaniem używek. Są to najczęstsze powody powstawania zmian lub utrzymywania się już istniejących. Zmniejszenie cellulitu jest możliwe poprzez zabiegi gabinetowe, ale równie skuteczne i proste sposoby są osiągalne domowymi środkami. Samodzielne wykonywanie masażu czy peelingu często przynosi wymierne rezultaty. Codzienne stosowanie kosmetyków antycellulitowych, według zaleceń producenta, także zmniejsza istniejące zmiany, czego dowodzą wyniki przeprowadzonego badania. Większość badanych kobiet używa kosmetyków w cenie niższej niż 50 zł i jest zadowolona z efektu wygładzenia. Wydaje się więc, że w leczeniu cellulitu najważniejsza jest profilaktyka i regularna, długotrwała kuracja antycellulitowa.

## Bibliografia

1. Adamski Z., Kaszuba A., *Dermatologia dla kosmetologów*, Elsevier, Urban & Partner, Wrocław 2010.
2. Bury D., *Masaż odchudzający i antycellulitowy*, Cabines, październik–listopad 2010.
3. Chardonneau J.M., *Cellulit jako strategia*, Cabines, luty–marzec 2010: 34.
4. Dylewska-Grzelakowska J., *Kosmetyka stosowana*, WSIP, Warszawa 2010.
5. Jankowiak W., *Peelingi – prawdy i mity*, Warszawa 2010.
6. Noszczyk A., *Kosmetologia pielęgniarska i lekarska*, PZWL, Warszawa 2010.

7. Petk M., Pomarańczowa zmora, Beauty Forum, 2012, 3: 22.
8. Petk M., Stop cellulitowi, cierpliwość wskazana, Beauty Forum, 2012, 5.
9. Pomarańczowa zmora – przyczyny powstawania i propozycje zabiegów, Beauty Forum, 2010, 4.
10. Pura-Rynasiewicz A., Cellulit – choroba czy defekt kosmetyczny, Dermatologia i Uroda, wiosna–lato 2010: 7.
11. Rapetti L., Cellulit a hormony, Cabines, luty–marzec 2008: 26–31.
12. Woźniak M., Patogeneza, Dermatologia Estetyczna, 2011, 3: 148–150.
13. Zegarska B., Cellulit – nazewnictwo, definicja, związek występowania z wiekiem, płcią i budową ciała, Dermatologia Estetyczna, 2011, 1: 30–31.

# Małgorzata Szklarczyk, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## *Choroby oraz pielęgnacja skóry głowy i włosów*

**Streszczenie:** Skóra głowy może być wrażliwa z natury lub może stać się taka w wyniku niekorzystnie działających czynników zewnętrznych, które prowadzą do osłabienia naturalnej bariery ochronnej skóry. Mieszek włosowy, z którego wyrasta włos jest bardzo wrażliwy. Zmiany w jego obrębie powodują wyraźne wahania w rozwoju włosa, w tym prowadząc do jego utraty. Problemy związane ze skórą głowy i włosów wymagają natychmiastowej reakcji, gdyż są wskaźnikiem nieprawidłowości, jakie mogą zachodzić w organizmie. Zakażenia grzybicze, pasożytnicze, choroby skóry i włosów rozwijające się na tle genetycznym lub nabytym, obniżają ich kondycję. Dotyczą coraz większej grupy ludzi i są czynnikiem wywołującym duży stres, który przyczynia się do izolacji jednostki w społeczeństwie. Zlekceważenie niepokojących zmian i niedostosowanie się do odpowiedniego leczenia może stać się przyczyną całkowitego wyłysienia. Wciąż badane są zmiany zachodzące w strukturze skóry i włosów. Na rynku dostępnych jest wiele preparatów skutecznie zwalczających określony problem, istnieje też wiele możliwości pielęgnacji włosów, począwszy od stosunkowo prostej pielęgnacji domowej, aż po skomplikowane zabiegi dermokosmetyczne. Ciągłe innowacje przyczyniają się do podniesienia jakości i standardów leczenia. Profilaktyka, wczesna diagnoza i odpowiednia terapia stanowią klucz do zachowania prawidłowej równowagi skóry głowy. Nie ulega wątpliwości, że włosy były, i pozostaną, atutem wyglądu człowieka, stanowiąc jego „wizytówkę”.

**Słowa kluczowe:** skóra głowy, włosy, choroby skóry

**Abstract:** The scalp can be originally sensitive but it also may become like that as a result of harmful external factors which can weaken its natural protective barrier. The hair follicle, from which hair grows, is a very sensitive creation. Changes in this area cause a clear fluctuation in a hair growth and may even lead to its loss. Problems related to the scalp and hair require immediate attention. They indicate abnormalities which can occur in a body. Fungal and parasitic infections, scalp and hair diseases develop genetically or are simply acquired. They lower our good condition and concern growing number of people as a factor which can bring a lot of stress that leads to unit isolation in the society. If disturbing changes are disregarded and one does not undertake appropriate treatment it may lead to complete baldness. Scientists and doctors are still examining changes in the structure of the scalp and hair. The market offers a wide variety of preparations of a natural and synthetic origin that can effectively eradicate a specific problem. Nowadays, there is a lot of options concerning hair care, ranging from relatively simple home care treatments to complex skin dermo cosmetics. Continuous innovations contribute to improving the quality and standards of treatment. Prevention, early diagnosis and proper treatment are the solutions for maintaining a healthy balance of the scalp. There is no doubt that hair was and will be forever an important asset to people's appearance and it will always create the first impression of us.

**Key words:** skin on the head, hair, skin diseases

Włosy to nitkowate twory o złożonej budowie. Występują na całej powierzchni skóry, z wyjątkiem podeszew stóp, dłoni, czerwieni wargowej, łechtaczki i wewnętrznej powierzchni napletka [6]. Włos osadzony jest w mieszku włosowym, który ochraniający jest przez błonę podstawną. Składa się z dwóch podstawowych części: korzenia i łodygi.

Pochewka, czyli mieszek włosowy, ma dwie, charakterystyczne części. Pierwszą z nich jest część właściwa, dolna, w której cyklicznie tworzą się komórki. Drugą tworzy tzw. lejek, odpowiedzialny za keratynizację włosa – rogowacenie. Torebki włosa w skórze głowy są umieszczone pod pewnym kątem w stosunku do jej powierzchni. Mięsień przywłosny jest unerwiony przez układ autonomiczny, który odpowiada za jego właściwą pracę [7]. Komórki macierzyste znajdujące się w mieszku włosowym są zaopatrywane przez własne naczynia krwionośne i bogato unaczynioną brodawkę włosa. Tworzą ją komórki mezenchymalne ułożone warstwowo, będące źródłem nowo powstałych komórek. Jej kolbowatą budowę osłania opuszka włosa, czyli cebulka. Im brodawka jest większa, tym włos jest dłuższy i grubszy. Uszkodzony mieszek włosowy niewytwarzający włosa osłabia brodawkę i zmniejsza jej aktywność [1].

Między strukturami łańcuchowymi keratyny można wyróżnić wiązania dwusiarczkowe, wodorowe, jonowe i peptydowe. Wiązania peptydowe są spoiwem aminokwasów, które tworzą białko włosa. Natomiast wiązania wodorowe charakterystyczne są dla wiązań, które powstają na skutek łączenia się atomów tlenu karboksylowych grup z cząsteczkami wodoru grup aminowych. Wiązania jonowe powstają poprzez przeniesienie atomu wodoru grupy karboksylowej na atom azotu grupy aminowej. Decydują one o obecności określonych ładunków na powierzchni włosa. Nadmiar ładunków ujemnych charakteryzuje zniszczony włos. Wśród połączeń występują również struktury trzeciorzędowe, specyficzne dla wiązań dwusiarczkowych, decydujących o kształcie włosów [18].

Włosy znajdujące się na głowie mają charakterystyczny układ – rosną ukośnie, tworząc wiry i pasma. Wiry widoczne są z tyłu głowy, na wysokości potylicy. Ludzkie włosy charakteryzują się tym, że nie rosną równomiernie. Ich wzrost związany jest z kilkoma etapami. Włosy cyklicznie przechodzą rytm spoczynku i wzrostu. Okres porostu włosów jest niesynchronizowany, to znaczy, że dzieli się na trzy etapy – pierwszym jest anagen, następnie katagen i telogen [20]. Zazwyczaj każdego dnia człowiek traci maksymalnie 100 włosów. Przekroczenie tej wytycznej może być objawem zaburzeń faz wzrostu włosa, prowadzących do wielu chorób [21]. Trójfazowy cykl życiowy mieszka włosa rozpoczyna anagen, jest fazą aktywną wzrostu włosa. Trwa średnio od 3 do 5 lat. Po tej fazie wzrostu włos przechodzi w okres ka-

tagenu. Następuje spowolnienie wszelkich procesów metabolicznych. Podczas tej fazy zanika macierz włosa, korzeń i opuszka ulegają zrogowaceniu, na skutek obumierania komórek brodawki. Okres ten trwa około 2 tygodni. Włos zostaje ciągnięty przez błonę podstawną ku górze. Włos katagenowy jest włosem nierosnącym [9]. Cykl włosa zamyka faza telogenu, spoczynkowa. Włos w tej fazie jest znacznie cieńszy niż w poprzednich. Pęcherzyk na początku tej fazy jest pusty i odpoczywa. Po upływie kilku miesięcy w korzeniu zaczynają formować się nowe komórki aktywujące wzrost włosa. Faza ta trwa średnio od 2 do 4 miesięcy [11].

Barwa włosów zależna jest od barwnika melaniny. Ziarna melaniny powstają w melanocytach, skumulowanych w cebulce włosa. Duża ilość melaniny powoduje, że włosy są ciemniejsze. Pigment pochłania szkodliwe promieniowanie UV, przyczynia się również do neutralizacji wolnych rodników [20]. Barwa włosa zależna jest od różnych czynników. Do najważniejszych należą: aspekt genetyczny, czynność hormonów, rodzaj pigmentu, wpływ czynników zewnętrznych. We włosach zostały stwierdzone dwa rodzaje barwnika. Zwane są one melanoproteidami, zbudowanymi zarówno z barwnika, jak i białka. Wśród nich wyróżnia się eumelaninę, będącą ciemnym pigmentem. Nadaje włosom barwę brązową i czarną. Za odcień żółtoczerwony, dający włosy rude i kasztanowe, odpowiada feomelanina.

Katalizatorem w biosyntezie barwnika włosów – melaniny jest enzym tyrozynaza. Zanik barwnikotwórczej czynności komórek, warunkuje powstawanie włosów siwych. Produkcja pigmentów maleje wraz z wiekiem [13].

Nieprawidłowości w strukturze włosów odzwierciedlają ich stan. Może on wynikać z uszkodzeń wrodzonych i nabytych. Czynniki, które przyczyniają się do pogorszenia kondycji włosów można podzielić na zewnętrzne i wewnętrzne.

Do czynników zewnętrznych, egzogennych należy wiele fizycznych i chemicznych uszkodzeń, wynikających zazwyczaj z niewłaściwej pielęgnacji i doboru preparatów kosmetycznych. Częste stosowanie środków do trwałej ondulacji czy trwałych farb wysusza włosy, zwiększając ich chropowatość i szorstkość. Noszenie obcisłych, nieprzewiewnych nakryć głowy także osłabia włosy [3]. Nadmierne ciągnięcie i tarcie negatywnie odbija się na ich strukturze. Zabiegi wykorzystujące wysoką temperaturę powodują wysuszenie i łamanie się włosów na całej ich długości.

Czynnikiem endogennym, czyli pochodzących z wnętrza ustroju, jest zaburzona praca gruczołów łojowych, wynikająca z niewłaściwego funkcjonowania układu nerwowego i hormonów. Włos niedostatecznie nawilżony i natłuszczony łamie się i wypada [21].

W obrazie mikroskopowym zdrowy włos ma gładką powierzchnię i jest gruby. Osłonka ochraniająca jego strukturę mocno do niego przylega. Natomiast włos zniszczony jest znacznie cieńszy od włosa zdrowego, młodego. Jego wysuszona struktura sprawia, że włos elektryzuje się, puszy [13]. Do często spotykanych chorób skóry głowy zaliczyć można: łojotokowe zapalenie skóry, łupież, łysienie, grzybicę, łuszczycę, wszawicę. Na szczególną uwagę zasługuje łysienie androgenowe typu męskiego oraz łupież.

Łysienie jest obecnie najbardziej rozpowszechnioną chorobą skóry głowy. Charakteryzuje się zwiększonym wypadaniem włosów. Główną przyczynę stanowią zaburzenie cyklu wzrostu włosowego. Mieszek włosowy, z którego wyrasta włos jest tworem bardzo wrażliwym na czynniki, które mogą zaburzać jego prawidłowe funkcjonowanie. Zmiany w jego obrębie powodują wyraźne wahania w rozwoju włosa, a nawet prowadzą do jego utraty, czyli stopniowego łysienia [21].

Wyróżnić można łysienie telogenowe, anagenowe oraz bliznowaciejące. Najczęstszym rodzajem łysienia jest łysienie androgenowe typu męskiego, któremu warto poświęcić szczególną uwagę. W łysieniu tym wydłużeniu ulega faza telogenowa włosa, włos rośnie znacznie krócej. Na wzrost włosa wpływ na 5-alfareduktaza, enzym pobudzający wydzielanie cytokin, które upośledzają jego wzrost [8]. Estrogeny w przeciwieństwie do androgenów hamują cykl wzrostu i powodują zmniejszenie w nich barwnika – melaniny. W łysieniu androgenowym podstawą jest określenie białka wiążącego hormony płciowe w surowicy oraz stężenie samych androgenów, to jest testosteronu, dehydroepiandrosteronu oraz 3 $\alpha$ -androstendiolu.

Najważniejszym androgenem u mężczyzn jest testosteron, produkowany w jądrze przez jego komórki zwane komórkami Leydiga. Przez enzym 5-alfareduktazę przechodzi do DNA i wiąże się z dihydroksyandrogenami zaburzając syntezę białek i hamując ich wzrost. Objawy łysienia męskiego obserwuje się między 20. a 30. rokiem życia. Łysienie to dziedziczne jest autosomalnie dominująco, z różną penetracją genu. Zmiany zaczynają się od okolicy skroniowo-czołowej i wędrują aż do szczytu głowy [21].

W leczeniu łysienia androgenowego stosuje się finasteryd, będący inhibitorem 5-alfareduktazy typu II, stosowany jako środek doustny w ilości 1 mg na dobę. Blokując on przejście testosteronu do DHT, obniżając jego poziom. U kobiet podawanie jest zabronione w okresie ciąży. Hamuje wypadanie włosów i zmniejsza łojotok. Efekt terapii z jego użyciem jest zadawalający i utrzymuje się przez cały czas stosowania leku. Włosy stają się gęstsze i grubsze. W okolicy mieszków włosowych wpływa na zmniejszenie apoptozy komórek: fibrynocytów, melanocytów i keratynocytów.

Leczenie hamuje utratę włosów u około 70% pacjentów i powoduje odrost utraconych u około 30% leczonych [19]. Kolejnym lekiem jest roztwór dwuprocentowy i pięcioprocentowy minodyksolu. Rozszerza naczynia krwionośne, co powoduje lepsze ukrwienie oraz odżywienie cebulek włosów. Zaniedbanie w formie nieprzyjmowania leku, sprawia powrót efektu sprzed kuracji. Mniejszą grupę stanowią leki w postaci estrogenów. Są one antagonistami androgenowymi, często łączone są z cyproteronacetatem, który umożliwia zahamowanie wypadania włosów i wpływa na zachowanie istniejącego owłosienia [8, 14].

Łupież – schorzenie, charakteryzujące się złuszczeniem martwych komórek naskórka w postaci płatków, dotyczy 50% populacji i występuje zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Ujawnia się zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia. Jest bardzo rzadko spotykany u dzieci [2]. W obrazie mikroskopowym skóry z łupieżem wykryto grzyba z rodzaju *Malassezia spp.* Jest to grzyb z rodziny drożdżopodobnych, żyjący w mieszkcu włosowym. Występuje w miejscach bogatych w gruczoły łojowe, wchodzi w skład normalnej flory bakteryjnej skóry. Może stanowić przyczynę zmian chorobowych skóry poprzez wywołanie stanu zapalnego mieszków [10].

Łupież można podzielić na tłusty i suchy, zwany zwykłym. Zwykły ma postać szarych lub białych łusek, najczęściej pojawia się na czubku głowy. Odmianie tej nie towarzyszy łojotok skóry i wypadanie włosów. W odróżnieniu od suchego, tłusty łupież jest związany z łojotokiem, który sprzyja rozmnażaniu się grzybów. Łuski mają żółtawe zabarwienie, towarzyszy mu świąd, zaczerwienienie skóry, mogą pojawić się ogniska zapalne, które przyczyniają się do utraty włosów [2, 17]. W leczeniu wykorzystuje się preparaty przeciwłupieżowe, takie jak szampony zawierające pantenol, cynk, selen. Cynk ma działanie ściągające i łagodzące podrażnienia, natomiast pantenol nawilża skórę głowy, a selen zapobiega powstawaniu i rozmnażaniu się flory bakteryjnej. Preparaty stosowane do zwalczania łupieżu dzieli się na: przeciwgrzybiczne, keratolityczne, cytostatyczne. Przeciwgrzybiczne zawierają siarczek selenu, pochodne imidazolowi (ketokonazol), pirytonian cynku oraz cyklopiroksolaminę. Preparaty keratolityczne rozpuszczają keratynę i usuwają łupież, bogate są w kwas salicylowy, mocznik, siarkę i dziegieć. Natomiast środki cytostatyczne bogate są w siarczek selenu i dziegieć mineralny [4].

Jedną z podstawowych, klasycznych, metod stosowanych w badaniu skóry głowy i włosów jest trichogram. Wykonuje się go w celu potwierdzenia występowania na skórze głowy łysienia lub trichotillomanii, czyli nawykowego wyrywania włosów ze skóry głowy. W trichologii urządzenie to służy

do określenia stanu korzeni włosów przy pomocy świetlnego mikroskopu. Lekarz pobiera 80–100 włosów z głowy z określonych miejsc (czołowej i potylicznej). Następnie wyrwane włosy poddaje się ocenie mikroskopowej, a dokładniej bada się stan mieszków włosowych [21].

W badanej próbie ocenia się fazę cyklu włosa, a następnie opisuje się zmiany chorobowe mieszka, biorąc pod uwagę jego zabarwienie, obecność osłonki trzonu i jego kształt [15]. Wyniki poddaje się analizie, po czym porównuje z prawidłowymi wartościami. Przyjęte normy dotyczące tych wartości przedstawiają się następująco, liczba włosów w fazie anagenu powinna wynosić około 90%, w fazie katagenowej powinny być nie więcej niż 3%, natomiast włosy telogenowe nie powinny przekraczać 20%. W ocenie bierze się także pod uwagę liczbę dystroficznych włosów. Standardowo powinna ich być ok. 4%. Na podstawie tego badania lekarz dokonuje oceny trichologicznej. Gdy większość włosów okaże się dystroficznych lub w fazie spoczynkowej, czyli telogenu, wynik określa się jako pozytywny wykazujący zmiany patologiczne [21].

Jednym z zabiegów, który poprawia kondycję włosów i jej skóry jest zabieg mezoterapii. Polega ona na podaniu odpowiednich dawek substancji, dobieranych indywidualnie dla każdego pacjenta. Substancje wprowadza się w głąb skóry na głębokość od 0,5 do 4 mm. Istotną zaletą mezoterapii jest fakt, że nie ingeruje ona w barierę przewodu pokarmowego. Dzięki temu u pacjenta nie występują skutki uboczne. Odpowiednia mieszanka substancji aktywnych lub leków nazywa się koktajlem. Każda z tych substancji winna spełniać odpowiednie wymogi: być izotoniczna, wykazywać pH w granicach od 5 do 7, łatwo rozpuszczać się w roztworach wodnych oraz dobrze tolerowana i bezpieczna [13]. Do substancji aktywnych wykorzystywanych w leczeniu zalicza się dekspantenol, biotynę, oligoelementy zawierające cynk, krzemionkę organiczną oraz leki, takie jak: finasteryd, lidokaina, minoksydil i multiwitaminy. Najczęściej podawanymi witaminami są witaminy z grupy B ( $B_5$ ,  $B_6$ ,  $B_8$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ ), które leczą łojotok, zmniejszają stany zapalne, zwiększają elastyczność łodygi włosa zapobiegając jej łamaniu i skutecznie wpływają na wzrost włosów, stymulując podziały komórkowe [16].

Preparaty pielęgnujące i kondycjonujące włosy poprawiają ich stan i stopniowo je regenerują. Mają również zdolność naprawiania uszkodzonych włókien. Działają jednak wyłącznie na powierzchni włosa. Stosowane są w celu ułatwienia rozczesania i układania włosów, dostępne są w formie odżywek i balsamów. Z kolei preparaty regenerujące mają zdolność wnika-  
nia w strukturę łodygi włosa, przez co działają najsilniej ze wszystkich preparatów. Pobudzają do stymulacji mieszki włosowe, zwiększają ukrwienie,

wzmacniają i regenerują. Dzięki nim regulacji ulega także praca gruczołów łojowych. Środki regenerujące dostępne są w szerokiej gamie produktów, takich jak maski, odżywki, kremy i płyny w ampułkami. Ważne jest stosowanie preparatów ochronnych, które osłaniają przed szkodliwym wpływem promieni UV, dzięki tworzeniu na włosach ochronnego filmu [10].

Aby mieć piękne i zdrowe włosy, trzeba dostarczyć im niezbędnych składników odżywczych. Niedobory substancji odżywczych często są główną przyczyną chorób skóry głowy i włosów. Dieta dla włosów powinna obfitować w odpowiednią ilość tłuszczów, aminokwasów, mikroelementów, makroelementów, składników mineralnych i witamin, takich jak np. witamina A, która pobudza do wzrostu mieszkii włosowe. Witaminę A można znaleźć w ciemnozielonych warzywach, produktach mlecznych, wątrobie, podrobach i rybach. Witamina C odgrywa ważną rolę w syntezie kolagenu. Zawarta w czarnej porzeczce, cytrusach, papryce, kapuście i brokułach. Odpowiednia ilość tłuszczów, a zwłaszcza nienasyconego kwasu gamma-linolenowego, zapobiega wypadaniu włosów, jest więc zalecana osobom cierpiącym na łysienie typu androgenowego i plackowatego. Występują one w olejach pozyskiwanych ze słonecznika, soi, lnu, czarnej porzeczki i wiesiołka [2, 12]. Witamina E, połączona z witaminami z grupy B, stymuluje mieszkii włosów do produkcji nowych, mocniejszych włosów. Witamina B<sub>5</sub>, czyli kwas pantotenowy, znajduje się w żółtkach jaj, ziarnach zbóż, warzywach i owocach, takich jak banany i pomarańcze, najwięcej zawierają jej drożdże, obecna jest też w ziemniakach i brokułach. Nadaje połysk włosom i chroni je przed siwieniem. Ważną witaminą z grupy B, istotnie wpływającą na włosy, jest biotyna, czyli witamina B<sub>7</sub>. Hamuje ona nadmierną pracę gruczołów łojowych, łagodzi łupież, znajduje się na przykład w serze, mleku, ciemnym ryżu i orzechach.

Oprócz witamin, ważną rolę odgrywają substancje mineralne, takie jak: żelazo, miedź, cynk, siarka. Żelazo poprawia strukturę włosów, odpowiada za transport czerwonych krwinek, które niosą ze sobą substancje odżywcze niezbędne do wzrostu. Znajduje się w mięsie wołowym, rybach i mięsie drobiowym. Natomiast cynk ogranicza wypadanie włosów, jego niedobór przesusza włosy, przy niedoborze znacznym włosy mogą wypadać i łamać się. Miedź odpowiada za pigment we włosach, jej brak przyczynia się do wczesnego siwienia. Miedź znajduje się w grzybach, orzechach, rybach, owocach, na przykład w bananach i produktach pełnoziarnistych. Z kolei siarka odpowiada za utrzymanie właściwej struktury łodygi włosa. Przy jej braku włosy stają się łamliwe i tracą elastyczność. Siarka znajduje się na przykład w cebuli, brokułach i rzodkiewce.

W diecie dla pięknych i zdrowych włosów ważne jest picie wody, która nawilża oraz dostarcza włosom cenne sole mineralne. Niedobory witaminowe uzupełnia odpowiednia dieta. Dostarczanie organizmowi niezbędnych substancji jest więc istotnym warunkiem, który pozwoli utrzymać jego fizjologiczną równowagę, co z pewnością odbije się na dobrej kondycji włosów [5, 12].

## Bibliografia

1. Andrzejewska B., Balicka B., Gajos A., Karpowicz D., Mrozowski T., Stanska A., ABC apteki, Wrocław 2011.
2. Balcerzak K., Uroda włosów, *Med Estet i Anti-Aging* 2008, 3: 18–22.
3. Brzezińska-Wcisło L., Lis-Święty A., Wcisło-Dziadecka D., Wyględowska-Kania M., Najczęstsze choroby skóry owłosionej głowy wieku dziecięcego, *Katowice* 2009: 257–269.
4. Brzezińska-Wcisło L., Wcisło-Dziadecka D., Bergler-Czop B., Nowości w patogenezie i terapii łojotokowego zapalenia skóry głowy i łupieżu, *Dermatol Prakt* 2011, 4: 7–12.
5. Jakubiak I., Wypadanie włosów, *Beauty Forum* 2008, 1–2: 41–43.
6. Jazienicka I., Chodorowska G., Budzyńska J., Włosy – fizjologia i zaburzenia struktury, *Dermatol Estet* 2006, 2 (43): 90.
7. Kleszczewska E., Rusin J., Niczyporuk W., Kosmetologia fryzjerska, część I: Zabiegi pielęgnujące na różne typy włosów, *Post Kosmet* 2010, 4: 193–195.
8. Kruś S., Arct J., Pytkowska K., Majewski S., Kosmetyczne metody regulacji wzrostu włosów – mity i rzeczywistość, *Dermatol Estet* 2011, 9 (57): 369–377.
9. Languer A., Ambroziak M., Łysienie androgenowe u mężczyzn – czy warto leczyć, *Przew Lek* 2002, 4: 46–50.
10. Macura A.B., Bochenek M., Rup E., Ocena retrospektywna występowania grzybów z rodzaju *Malassezia*, *Post Dermatol i Alergol* 2008, 4: 151–156.
11. Malinka W., Kosmetyka – przewodnik po substancjach czynnych i pomocniczych, Wrocław 2007.
12. Markiewicz R., Socha K., Borawska M.H., Wpływ żywienia na stan włosów, *Dermatol Estet* 2007, 1 (48): 50–52.
13. Noszczyk M., Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska, PZWL, Warszawa 2011.
14. Nowicka D., Dermatologia – podręcznik dla studentów kosmetologii, Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2007.
15. Olszewska M., Rudnicka L., Rakowska A., Kurzeja M., Postępy w diagnostyce łysienia, *Przeg Dermatol* 2009, 96: 247–253.
16. Rembelska K., Mezoterapia pomocą w problemach z włosami, *Cabines* 2011, 45: 30–31.

17. Socha K., Markiewicz R., Borawska M.H., Leki hamujące wypadanie włosów oraz stosowane w leczeniu łupieżu, *Dermatol Estet* 2011, 1 (72): 105–108.
18. Sumirska Z., *Nowoczesne fryzjerstwo, chemia, technologie, techniki*, SUZI, Warszawa 2010.
19. Walkowiak H., Zastosowanie finasterydu w leczeniu łysienia androgenowego męskiego, *Post Dermatol i Alergol* 2007, 3: 133–139.
20. Wielogórski A., *Poradnik zdrowia – włosy*, Buchmann, Warszawa 2006.
21. Wormer E.J., *Włosy – pielęgnacja i zdrowie*, Bauer–Weldbild Media, Warszawa 2007.

**Justyna Lewandowska, Aleksandra Matuła**

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## ***Łuszczyca – patogeneza, objawy, leczenie***

**Streszczenie:** Łuszczyca towarzyszy człowiekowi od niepamiętnych czasów. Jest jedną z najpopularniejszych chorób skóry. Mimo, iż od dawna jest przedmiotem intensywnych badań do dziś pozostaje schorzeniem o nieznanym czynnikiem etiologicznym. Wiadomo natomiast, że znaczący wpływ mają między innymi czynniki genetyczne, infekcje, układ nerwowy, nadmierna proliferacja keratynocytów, hormony, zmiany naczyniowe oraz adiponektyna. W ostatnich latach interdyscyplinarne podejście badawcze korzystające z osiągnięć immunologii, genetyki, biochemii oraz biologii molekularnej przybliżyło wiele aspektów przebiegu procesu chorobotwórczego, jednakże nadal niewiadomo jak walczyć z tym nietypowym schorzeniem. Obecnie nadal brakuje odpowiedniego modelu zwierzęcego by przeprowadzić badania, które pomogą zrozumieć przebieg procesów chorobowych. Ciągłe jeszcze toczy się spór co zapoczątkowało zjawisko łuszczyca, reakcja zapalna czy zaburzenia proliferacji i różnicowania naskórka. Liczba interakcji pomiędzy komórkami obecnymi w skórze a mnogością tworzonych przez nie czynników, które mają na siebie wpływ rodzi wątpliwości czy odpowiedź na to pytanie zostanie kiedykolwiek poznana. Dermatoza jest zróżnicowana zarówno pod względem wielkości jak i kształtu. Miejsca występowania to skóra, błony śluzowe i paznokcie. Choć łuszczyca nie ulega całkowitemu wyleczeniu można nauczyć się z nią żyć oraz częściowo kontrolować jej objawy i przebieg. Wiele czynników ma znamienity wpływ na stan zdrowia, ponieważ łuszczyca jest bardzo złożonym schorzeniem, występującym na całym świecie. Charakteryzuje się różnorodnym przebiegiem od łagodnego po ciężki z inną dla każdego pacjenta częstotliwością nawrotów. Program leczenia musi zostać opracowany pod kątem konkretnego przypadku. Wyróżnia się leczenie zewnętrzne pomocne szczególnie w przypadku łagodnych postaci choroby. Leczenie wewnętrzne (ogólne) zazwyczaj stosowane jest u chorych dotkniętych ciężkimi formami schorzenia. Istnieje nadzieja, że w przyszłości poznane zostaną mechanizmy warunkujące powstanie choroby, co przyczyni się do wynalezienia skuteczniejszego postępowania terapeutycznego.

**Słowa kluczowe:** łuszczyca, dermatozy, choroby skóry

**Abstract:** It should be noted that psoriasis accompanied mankind since immemorial times. It is one of the most popular skin diseases. It still remains a disease of unknown etiological factors even though it has been the subject of intensive research for so long. However, it is known that genetic factors, infections, nervous system, excessive proliferation of keratinocytes, hormones, vascular changes and adiponectin have a significant impact. In recent years, multi-disciplinary research approach using the achievements of immunology, genetics, biochemistry and molecular biology explained many aspects of disease process, however, it is still unclear how to treat this unusual disease. This relation between the courses of disease of pathogenetic chain makes the overall picture vague for scientists. We still do not have a suitable animal to conduct research that will help us to understand the courses of disease. There is also a dispute about the origins of psoriasis, inflammatory reaction or abnormal proliferation and epidermis diversification. Number of interactions between the cells in the skin and its multitude of factors which influence each other raises doubts whether the answer for that question will be even found. Dermatoses are diverse in both

size and shape. It is located in the skin, mucous membranes and nails. Although psoriasis cannot be completely healed, you can learn to live with it and partially control the symptoms and course. Many factors have a significant impact on health because psoriasis is a very complex disease which occurs throughout the world. It is characterized by a diverse course, from mild to severe with a different frequency of recurrences for each patient. Treatment must be developed for a particular case. We can distinguish external treatment which is useful in the case of mild forms of the disease. Internal treatment (generic) is usually used for patients who suffer from severe forms of the disease. There is hope that in the future we will know the mechanisms responsible for disease creation which will contribute to discovering more effective therapeutic intervention.

**Key words:** psoriasis, dermatosis, skin diseases

Łuszczyca jest przewlekłą, nawracającą, zapalną, niezakaźną chorobą skóry, obejmującą nawet do 100% powierzchni ciała. Podłoże choroby ma charakter genetyczny i immunologiczny, z typową dla niej przyspieszoną proliferacją naskórka i nieprawidłowym różnicowaniem keratynocytów [5].

Łuszczyca występuje na całym świecie z różnym nasileniem, które zależy jest od rasy. Najczęstsze występowanie notuje się u rasy białej, następnie u Azjatów, bardzo rzadko występuje u rasy czarnej. Największą zachorowalność odnotowuje się w północnych regionach Norwegii i Rosji, gdzie liczba chorych wynosi od 5–10% ludności. W Europie Środkowej i Stanach Zjednoczonych choruje od 2–3% populacji. Nieliczne przypadki zachorowań odnotowuje się w Ameryki Łacińskiej i u Indian Ameryki Północnej. Eskimosi grenlandzcy chorują na nią niezwykle rzadko. W Polsce na łuszczycę cierpi około 800 tysięcy osób. Występowanie choroby u kobiet i mężczyzn jest porównywalne. U większej części populacji, ok. dwóch trzecich, obserwuje się łagodny przebieg choroby, natomiast u jednej trzeciej dochodzi do ciężkich postaci schorzenia. Często (od 5 do 30%) obserwuje się współistnienie łuszczycy zwykłej z łuszczycą stawową. W łuszczycy stawowej choroba dotyczy częściej płci żeńskiej (stosunek liczby kobiet do mężczyzn to 1:1,29). Wysiew łuszczycy może mieć miejsce niezależnie od wieku, jednak obserwuje się dwa szczyty zachorowalności. Pierwszy z nich występuje do 30. roku życia, drugi po 50. roku życia. Dominująca jest skłonność do pierwszego typu wysiewów. Zazwyczaj kobiety zapadają na łuszczycę w okresie wcześniejszym. Choroba ma charakter nawrotowy [9].

Patogeneza łuszczycy to zagadnienie wciąż nierozpoznane. Faktem jest, że dużą rolę odgrywają czynniki genetyczne, odmienne dla poszczególnych postaci klinicznych [13].

Na podstawie badań stwierdzono, że prawdopodobieństwo pojawienia się choroby u bliźniąt jednojajowych wynosi 70%, natomiast u bliźniąt dwujajowych 20%. Wskaźnik zgodności u bliźniąt jednojajowych nie wynosi 100%, należy więc przypuszczać, że na pojawienie się łuszczycy mają wpływ również inne czynniki. Jeżeli jedno z rodziców jest chore, ryzyko pojawienia się

choroby u potomstwa wynosi 25% (obydwoje rodziców: 70%). Zdarza się, że u pacjentów występuje ciężka postać schorzenia nawet w momencie, gdy nikt w rodzinie nie chorował [3]. Również układ antygenów zgodności tkankowej HLA (*human leukocytes antigens*) jest istotnym czynnikiem łączącym ze sobą etiologię łuszczycy. Zauważono częstsze występowanie niektórych fenotypów układu HLA, m.in. HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, HLA-Cw6 – w antygenie HLA-Cw6 odkryto tzw. PSORS (*psoriasis susceptibility*) – gen podatności na łuszczycę. Geny znajdujące się na ramieniu chromosomu 6 są tymi, których ekspresja najczęściej wiąże się z zapadalnością na łuszczycę [9].

Chorych na łuszczycę bada się w celu wykrycia tzw. ognisk zapalnych. Zaleca się wymazy z nosa i gardła, a także kieruje się do stomatologa, ginekologa, laryngologa oraz na badanie kału i moczu. Badania są zalecane w celu wyeliminowania podejrzeń dotyczących stanów zapalnych, a tym samym obecności bakterii i wirusów, które stymulują większość reakcji autoimmunologicznych. Nierzadko zdarza się, że leczenie infekcji i stanów zapalnych prowadzi do poprawy stanu klinicznego chorych [3].

Superantygeny zostają zaprezentowane limfocytom T bez prezentacji antygeny przez komórki Langerhansa, przy pomocy keratynocytów wykazujących ekspresję MHC (*major histocompatibility complex*) klasy 2. Proces ten prowadzi do aktywacji pomocniczych limfocytów T przez receptor V-beta i współdziałaniu receptorów limfocytów z cząsteczkami MHC, co rozpoczyna proces immunologiczny. Znaczącą rolę mają limfocyty CD4 i limfocyty cytotoksyczne TNK. Powstaje reakcja typu 1, która powoduje produkcję cytokin prozapalnych. W kolejnym etapie dochodzi do klonalnej proliferacji limfocytów T i TNK, natomiast antygen pozostaje nieznany [13].

Zaburzenia emocjonalne i stres psychiczny są wielokrotnie wymienianymi czynnikami powodującymi wysiew zmian chorobowych. Zależność między przebiegiem choroby a ośrodkowym układem nerwowym potwierdziły badania naukowe. W surowicy i skórze badanych odkryto wyższy poziom neuroprzekazników. Substancja P jest neuropeptydem, który produkowany jest w nerwach czuciowych, pobudzającym reakcje zapalne. Powoduje degranulację mastocytów, stymulację proliferacji limfocytów i zwiększoną aktywność PMN (*polymorphonuclear cells*) – granulocytów obojętnochłonnych [13].

W skórze zdrowej tzw. czas przejścia od warstwy podstawnej do rogowej, trwa około 28 dni, u osób chorych na łuszczycę system immunologiczny wysyła błędne sygnały, co ma ogromne znaczenie w przyspieszonej i nieprawidłowej proliferacji keratynocytów. Aktywacja układu odpornościowego jest zbyt radykalna [3]. Niepełna proliferacja naskórka to parakeratoza,

która skraca 8-krotnie czas cykl komórkowy. W wyniku tego naskórek osób chorych jest znacznie grubszy niż zdrowych, co wynika z faktu, że na powierzchni skóry tworzy się warstwa martwych komórek. Następstwem niepełnego rogowacenia jest również obecność jąder komórkowych w warstwie rogowej naskórka. W warstwie kolczystej pojawia się inwolukryna. Zjawiskiem wyróżniającym łuszczycę od podobnych jej chorób o charakterze zapalnym, jest przedostawanie się komórek zapalnych przez uszkodzoną błonę podstawną u szczytu wydłużonych brodawek [13].

Do hormonów płciowych mających wpływ na patofizjologię skóry należą progesteron, estrogeny, androgeny, a cykl menstruacyjny, ciąża, połóg, menopauza mogą mieć wpływ na łuszczycę. Oś przysadka–podwzgórze–nadnercza kontrolowana jest przez hormony stresu (epinefrynę i kortyzol). U osób z nadczynnością tarczycy zauważono znaczną poprawę w miejscach zmienionych chorobowo. Uważa się, że trójiodotrynina i tetrajodotrynina (hormony tarczycy) mogą prowadzić do zwiększenia naskórkowego czynnika wzrostu, co z kolei prowadzi do hiperprolifracji naskórka. Leki stosowane u chorych z nadczynnością tarczycy zastosowano u chorych na łuszczycę, co przyniosło korzystne rezultaty. Pobudzenie produkcji kortyzolu odpowiadałoby za zaostrzenie choroby, zaś nasilenie produkcji epinefryny prowadziłyby do remisji. Prolaktyna jest niezwykle istotnym hormonem wytwarzanym przez kobiecy organizm w czasie ciąży. Badania dowiodły wpływ prolaktyny na reakcje immunologiczne humoralne i komórkowe. Udowodniono, że PRL jest konieczna do prawidłowego funkcjonowania limfocytów T i B. Uważa się, że duża ilość PRL jest w stanie wspomóc zahamowanie NK *in vivo*, natomiast w stężeniu normalnym PRL jest w stanie pobudzić zarówno *in vivo* i *in vitro* proliferację m.in. limfocytów i keratynocytów, a reakcję tę wzmacnia obecność insuliny. PRL oddziałuje na układ immunologiczny przez receptory rozmieszczone na komórkach i limfocytach. Przez pobudzenie limfocytów T CD4+ możliwe jest zaburzenie produkcji cytokin, co może prowadzić do syntezy cytokin przez własne keratynocyty. Pobudziłyby to szereg reakcji prowadzących do procesu zapalnego. Osoby chore na łuszczycę przekraczają trzykrotnie normę stężenia GH (hormonu wzrostu) we krwi. Stosowanie samotostatyny (czynnika hamującego wydzielanie hormonu wzrostu) dawało 30–80% poprawę u chorych [2].

Badanie zmian naczyniowych u pacjentów z łuszczycą przeprowadza się za pomocą kapilaroskopu lub wideoskopu. Dla początkowego stadium choroby charakterystyczna jest zwiększona angiogeneza. Naczynia krwionośne skóry chorej są znacznie poszerzone, wydłużone, przebieg jest kręty, a przepływ krwi wzrasta [13].

U chorych obserwuje się zwiększenie masy naczyń włosowatych, zarówno w obrębie skóry zmienionej chorobowo, jak i zdrowej. Przebudowa mikrokrążenia następuje zanim widoczne będą zmiany skórne. Sądzi się, że angiogeneza jest następstwem nadprodukcji cytokin (VEGF, TGF, IL-8, TNF, PDECGF/TP). Przez komórki typu monocyty, limfocyty, makrofagi, fibroblasty, płytki krwi, keratynocyty, komórki mięśni gładkich, syntetyzowany jest czynnik wzrostu śródbłonna. Bierze udział w pobudzeniu proliferacji, formowania i migracji naczyń ze śródbłonna oraz fizjologicznych i patologicznych etapach angiogenezy [12].

Adipokiny są bioaktywnymi związkami wydzielanymi przez komórki tłuszczowe. Mają istotny wpływ na wiele działań metabolicznych, a zarazem biorą udział w przebiegu wielu chorób. Badania wykazały zależność pomiędzy takimi chorobami, jak cukrzyca, choroby naczyniowo-sercowe, otyłość, zespół metaboliczny, a występowaniem łuszczycy. Od niedawna łuszczycę uważana jest za czynnik ryzyka zawału mięśnia sercowego. Szczególnie narażone są osoby młode, cierpiące na ciężką postać choroby. Komórki tłuszczowe wydzielają adipokiny. Zalicza się do nich enzymy, cytokiny, hormony, czynniki wzrostu. Adipokiny wywierają autokryny i parakryny wpływ na adipocyty. Adipokiny są przedmiotem ciągłych badań ze względu na szeroki wachlarz funkcji, za które są odpowiedzialne (utrzymywanie prawidłowej homeostazy, regulacja procesu odżywiania, metabolizm tłuszczów i węglowodanów, regulacja ciśnienia tętniczego, arterioskleroza, insulinooporność, procesy zapalne i odpornościowe). U chorych na łuszczycę stężenie adiponektyny obniża się, a zmniejszone stężenie jest współzależne ze stężeniem TNFa (*tumor necrosis factor*) we krwi [2].

Zmianą pierwotną jest grudka o barwie zbliżonej do czerwonej (od różowawej do czerwono-brunatnej), pokryta srebrzystą łuską. Wykwit łuszczycowy charakteryzuje się ostrym odgraniczeniem od zdrowej skóry i złuszczeniem powierzchni. Zaobserwować można pojedyncze drobne zmiany, aż do ogromnych, zlewających się ze sobą wykwitów. Początkowo zmiany mają charakter drobnych grudek o małej powierzchni, zbliżonych wielkością do główki szpilki, aż do 2 cm, a rozmieszczone są na odległych przestrzeniach skóry. Zmiany dojrzałe, całkowicie rozwinięte, pokrywają większe obszary skóry i na ich powierzchni widoczne są przylegające do siebie łuski. Zmiany takie mają tendencję do szerzenia się obwodowego i tworzeniem tzw. obrączki w środku, w której dochodzi do remisji choroby. Rumieniowo-złuszczające tarczki lokalizują się zwykle na łokciach i kolanach, owłosionej skórze głowy, dłoniach, stopach, strefie lędźwiowo-krzyżowej, pokrywać mogą całą powierzchnię ciała, a nawet paznokcie

[15]. Z reguły jeśli nie towarzyszą im groźne infekcje, nie pozostawiają trwałych blizn czy przebarwień [7].

Badania diagnostyczne opierają się głównie na rozmowie z pacjentem (wywiad lekarski) i badaniu fizykalnym. Gdy specjalista nie ma pewności co do rodzaju choroby, należy przeprowadzić badanie histopatologiczne. Przydatny może być również pomiar wartości OB (odczyn Biernackiego) i wykonanie zdjęć RTG (*radioisotope thermoelectric generator*) stawów. Objawami ułatwiającymi klasyfikację łuszczycy to objawy Koebnera, Auspitz, Nikowskiego i świecy stearynowej [10].

Łuszczycę należy podzielić pod względem wielkości i kształtu zmian skórnych. Wyróżnia się m.in. kropelkową, przymieszkową, odwróconą, pieniążkową, plackową i wirową. Ze względu na lokalizację zmian występuje łuszczycyca owłosionej skóry głowy, twarzy, wyprzeniowa, krostkowa i uogólniona. Postacie specjalne to erythrodermia łuszczycowa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca paznokci, SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) [3].

Głębsze warstwy skóry nie różnią się w przebiegu choroby. Zmiany zauważyć można jedynie w naskórku. Naskórek zdrowej osoby złuszcza się warstwa po warstwie, od warstwy podstawnej do zrogowaciałej, a na miejsce starych złuszczających się komórek powstają stopniowo nowe grupy. To naturalny proces, konieczny do utrzymania ciągłości bariery, którą jest skóra. Od tego procesu zależny jest wygląd skóry. Komórki naskórka wędrując w stronę warstwy rogowej zmieniają nieco swój skład. Wnętrze keratynocyta zostaje wypełnione przez specjalne białka, których zadaniem jest zapewnić keratynocytowi twardość i wytrzymałość, aby nie rozpadł się po śmierci komórki. Aby proces ten mógł przebiec prawidłowo, potrzeba czasu. U osób chorych na łuszczycę komórki dzielą się w tak szybkim tempie, że wypychają ku górze niedojrzałe jeszcze keratynocyty. Przyspieszony i nieprawidłowy proces rogowacenia powoduje, że komórki nie są zdolne do pełnienia swoich funkcji, a ich wygląd znacząco odbiega od prawidłowego. Ten patologiczny proces nosi nazwę hiperkeratozy. Wyróżnić można także dyskeratozę, czyli proces niewłaściwego rogowacenia już pojedynczych komórek oraz parakeratozę, czyli tzw. niewłaściwe przekształcenia komórek [11].

Należy zaznaczyć, że każdy chory stanowi wyjątkowy przypadek i wymaga indywidualnego podejścia. Liczy się nie tylko sama pielęgnacja chorej skóry, ale również zmiana stylu życia na zdrowy. Codzienna prawidłowa pielęgnacja skóry ma istotne znaczenie w uzyskaniu jak najdłuższego okresu wycofania zmian chorobowych. Chorzy na łuszczycę zaliczają się do grona osób posiadających wrażliwą i suchą skórę, o którą należy dbać w szczegól-

ny sposób. Skórę należy natłuszczać i nawilżać specjalistycznymi środkami przeznaczonymi do tego celu (kremy, balsamy). Naturalnie nawilżanie skóry musi odbywać się również od wewnątrz, więc wskazane jest picie wody (minimum dwa litry dziennie). Osoby dotknięte tym schorzeniem powinny dbać o odpowiedni ubiór, czyli wkładać materiały naturalne tzw. oddychające tkaniny, im luźniejsze, tym lepiej. Większość osób zauważa poprawę po delikatnej (krótkotrwałej) ekspozycji na światło słoneczne, wobec tego chorym zaleca się przebywanie na świeżym powietrzu w słoneczne dni. Do zasad odpowiedniej pielęgnacji zalicza się również unikanie zadymionych pomieszczeń, gdyż znacząca część badanych stwierdza negatywny wpływ dymu tytoniowego na przebieg schorzenia. Znamienne znaczenie przypisuje się również odpowiednio zbilansowanej diecie. Co prawda, dietę należy dobierać indywidualnie, lecz często można zaobserwować poprawę po wprowadzeniu produktów nieobciążających wątroby. Należy ograniczyć produkty wysoko przetworzone na rzecz zdrowej żywności [14]. Wyniki wielu badań dowodzą nietolerancji glutenu u osób chorych na łuszczycę. Gluten jest substancją białkową, która występuje w zbożach i jest popularna w diecie. U osób zdrowych (tj. niechorujących na łuszczycę) często występuje celiakia, czyli nietolerancja białka ziaren zbóż. Zazwyczaj objawia się we wczesnym dzieciństwie. Schorzenie to niejednokrotnie prowadzi do anemii, osteoporozy a nawet zmian nowotworowych. Choroby nie leczy się farmakologicznie, tylko dietą bezglutenową. Gerd Michaelsson przeprowadził badania IgA i IgG przeciwko gliadynie na 302 chorych na łuszczycę, w wyniku których okazało się, że 16% badanych ma podwyższony poziom przeciwciał, co nasuwa wniosek, że mieli celiakię. Wobec faktu, że około 2–4% populacji w Polsce choruje na łuszczycę, czyli około 800 tysięcy, oznacza to, że 16%, czyli 128 tysięcy, nie toleruje glutenu. Z liczby tej poprawę powinno osiągnąć 116 tysięcy chorych na łuszczycę. Aż 82% osób chorych jest w stanie obniżyć poziom przeciwciał dzięki diecie bezglutenowej. Wynika z tego, że 104 tysięcy pacjentów w skali Polski może osiągnąć poprawę stanu zdrowia dzięki prowadzeniu diety bezglutenowej [4].

U osób chorych na łuszczycę od jakiegoś czasu proponuje się terapię psychologiczną, jako formę uzupełniającą leczenie farmakologiczne. Powoduje poprawę stanu psychicznego, a tym samym przyspieszenie ustępowania zmian skórnych. Badania dowiodły, że u osób chorych na łuszczycę często występują zaburzenia behawioralne oraz choroby psychiczne. Szczególnie często występuje depresja oraz stany lękowe, a nawet odnotowuje się przypadki myśli samobójczych. Interwencja psychologiczna przynosi korzyść zwłaszcza u pacjentów, u których pod wpływem stresu psychicznego obser-

wuje się zaostrzenie zmian skórnych. Sam stres nie jest w stanie wywołać objawów chorobowych, gdyż łuszczyca jest schorzeniem wieloczynnikowym. Zazwyczaj do wysiewu zmian dochodzi pod wpływem kilku czynników współwystępujących ze sobą. Stres, zwłaszcza długotrwały może powodować ciągle nawroty choroby. Od dawna znane jest działanie stresu na skórę uruchamiające szereg niekorzystnych reakcji (obniżenie szczelności bariery ochronnej, wzrost ryzyka rozwinięcia się stanu zapalnego skóry, osłabienie systemu odpornościowego) [4].

Rodzaj wybranego leczenia zależy od typu schorzenia. Leczenie dzieli się na zewnętrzne i wewnętrzne, czyli tzw. leczenie ogólne. Łuszcycę zwykłą o słabym nasileniu (do 25% powierzchni ciała) leczy się zewnętrznymi cygnoliną, pochodnymi witaminy D, tazarotenenem, kortykosteroidami. Łuszcycę zwykłą o średnim nasileniu zmian leczy się zewnętrznymi (jak wyżej) oraz fotochemioterapią (metoda PUVA). Ciężką postacią łuszczyca zwykłej leczy się łącząc terapię zewnętrzną z ogólną: cyklosporyną A, metotreksat, retinoidy, estry kwasu fumarowego, oraz leki biologiczne typu efalizumab, etanercept, adalimumab. Łuszcycę krostkową należy leczyć za pomocą retinoidów, metotreksatu, cyklosporyny A. W leczeniu łuszczyca stawowej skuteczna jest metoda ogólna, wykorzystująca metotreksat, cyklosporynę A, retinoidy (Re-PUVA), sulfazalazynę oraz leki biologiczne: etanercept, infliksimab, adalimumab. Erythrodermia łuszcycowa leczona jest ogólnie metotreksatem, cyklosporyną A, retinoidami. Istotne jest, by zdawać sobie sprawę, że leczenie ogólne powoduje większe ryzyko działań niepożądanych. W niektórych przypadkach świetne rezultaty uzyskać można za pomocą leczenia alternatywnego, w którym wykorzystuje się antybiotyki, liarazol, laser ekscymerowy (308 nm), oraz zioła, które zasługują na szczególną uwagę z powodu wszechstronnego działania. Ogromne znaczenie w leczeniu ma również profilaktyka: unikanie czynników wywołujących chorobę (stres, alkohol, palenie, infekcje, urazy mechaniczne). O ile to możliwe, wskazany jest wybór pracy nienarażającej na urazy i duży stres. Niestety, nawet bardzo rygorystyczne dostosowanie się do wszelkich zaleceń nie jest w stanie uchronić przed kolejnymi nawrotami schorzenia [8].

W typowych postaciach choroby nie ma konieczności wykonywania dodatkowych badań diagnostycznych, pomijając te potwierdzające istnienie wewnątrzustrojowych ognisk zakaźnych. Zdarzają się jednak pacjenci (zwłaszcza z pierwszym wysiewem zmian skórnych), u których rozpoznanie typu dermatozy może okazać się trudne nawet dla doświadczonego dermatologa. W takich przypadkach zaleca się wykonywanie badań histopatologicznych. Wykonanie badań dodatkowych konieczne jest w momencie podejrze-

nia łuszczycy stawowej. Badaniami podstawowymi wówczas są RTG kości i konsultacja z reumatologiem oraz oznaczenie czynnika reumatoidalnego (w p. arthropathica ujemny). W przypadku łuszczycy zwyczajnej i krostkowej rozpoznanie polega na obrazie klinicznym. Łuszczycę zwyczajną często różnicuje się z łojotokowym zapaleniem skóry, łupieżem różowym Gilberta, wypryskiem pieniążkowatym, grzybicą skóry gładkiej, liszajem płaskim oraz osutką kiłową łuszczycową. Przypuszczenia rozstrzyga badanie histopatologiczne. Gdy dojdzie do zajęcia obszaru paznokci, wykluczyć należy współwystępowanie infekcji grzybiczej. W postaci stawowej łuszczycy różnicuje się reumatoidalne zapalenie stawów [10].

## Bibliografia

1. Baran A., Flisiak I., Myśliwiec H., Chodynicka B., Znaczenie adiponektyny w łuszczycy, *Przeegl Dermatol* 2010.
2. Baran A., Flisiak I., Sztetling-Jaworowska M., Chodynicka B., Wpływ wybranych hormonów na patogenezę łuszczycy, *Przeegl Dermatol* 2009.
3. Cabines, luty-marzec 2007, 20.
4. *Dermatologia i Kosmetologia* 2009, 1 (13).
5. Krajewska-Kułąg E., *Dermatologia i wenerologia dla pielęgniarek*, Czelej, Lublin 2006.
6. Kujawka E., Łuszczycyca a gluten, portal łuszczycowy, pod administracją Ogólnopolskiego Stowarzyszenia Chorych na Łuszczycę „Psoriasis”, 2009.
7. Gabi, *Estetyka i Zdrowie* 2008, 5.
8. Szepietowski J., Reich A., *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*, PZWL, wyd. 2, Warszawa 2008.
9. Łukowska M., Żaba R., *Łuszczycyca*, Termedia 2005.
10. Błaszczyk-Kostanecka M., Wolska H., *Dermatologia w praktyce*, PZWL, Warszawa 2009.
11. Dubieniecki Ł., *Poradnik medyczny, polski portal zdrowia dla rodziny*, 2007.
12. Zaniewski P., Flisiak I., Chodynicka B., Rola czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego w patogenezie łuszczycy, *Przeegl Dermatol* 2010.
13. Jabłońska S., Majewski S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*, PZWL, Warszawa 2008.
14. *Dieta w łuszczycy*, Świat Zdrowia 2009.
15. Placek W., Martini Claude M., *Kosmetologia i farmakologia skóry*, PZWL, Warszawa 2008.

# Patrycja Koczur, Katarzyna Kowalska

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## *Pielęgnacja cery naczynekowej*

**Streszczenie:** Cera naczynekowa to jeden z najczęstszych defektów, z jakimi zmagają się kosmetyczki i dermatolodzy. Dotyka zarówno kobiety, jak i mężczyzn, jednak szczególnie narażone kobiety między 30. a 50. r.ż. Charakterystyczną lokalizacją tego kosmetycznego, a zarazem estetycznego problemu jest nos, broda oraz policzki. Początkowo skóra ma tendencję do rumienia i zaczerwienienia, które mogą przeobrazić się w tzw. teleangiektazjalny stały rumień, potocznie zwany pajęczkami. Zaczerwienienia twarzy wywołują rozszerzające się naczynia krwionośne, w wyniku nadmiernego przekrwienia drobnych naczyń krwionośnych. W jego powstawaniu duże znaczenie ma nieodpowiednie zastosowanie kosmetyków, pielęgnacja twarzy, nieprawidłowa dieta, styl życia, a także czynniki zewnętrzne (promieniowanie UV, wahania temperatury, wiatr). Często powodem są czynniki wewnątrzpochoodne, do których zaliczana jest predyspozycja genetyczna, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia hormonalne i oraz nadciśnienie tętnicze.

Aby zadbać o cerę naczynekową, należy nie tylko unikać wspomnianych czynników wywołujących, ale istotne znaczenie mają też konsultacje w gabinetach kosmetycznych, gdzie specjaliści oferują zróżnicowane zabiegi redukujące zaczerwienienia. W zakresie zalecanych zabiegów kosmetycznych znajdują się metody łagodzenia teleangiektazji przy użyciu fizykoterapii. Zalicza się do nich użycie prądu stałego, tzw. galwanizację, jonoforezę, dzięki którym można wprowadzić w głębsze warstwy skóry substancje aktywne łagodzące zmiany. Pomocne mogą okazać się również naświetlania lampą Sollux o filtrze niebieskim, a także wykonywanie drenażu limfatycznego. Są także metody usuwania teleangiektazji, polegające na uszkodzeniu naczynek, w rezultacie czego dochodzi do zamknięcia dopływu krwi. Jeśli zmiany się nasilają, konieczna może być konsultacja z lekarzem dermatologiem, który wdroży odpowiednie leczenie.

**Słowa kluczowe:** cera naczynekowa, pielęgnacja twarzy, teleangiektazje

**Abstract:** Vascular skin is one of the most common defects that cosmetologists and dermatologists have to cope with. It concerns both women and men, however, women between 30 and 50 years are particularly exposed to it. The nose, chin and cheeks are characteristic places on the body of this cosmetic and at the same time aesthetic problem. Initially, the skin has a tendency to flush and redden which can transform into so called telangiectasial erythema, popularly known as spider veins. Face flushing dilates the blood vessels which are the result of excessive congestion of small blood vessels. Inappropriate use of cosmetics, face care, improper diet, lifestyle and external factors (ultraviolet radiation, temperature fluctuations, wind) are often responsible for erythema. There are many intrinsic factors which cause it and we can classify here genetic predisposition, gastrointestinal and hormonal disorders and hypertension. If we are to take care of vascular skin we should not only avoid the causing factors but also visit beauty parlors for consultations. Specialists offer a wide range of treatments that will help us to reduce the redness. As far as beauty treatments are concerned, the alleviation of telangiectasia with the use of physical therapy is recommended. It includes the use of constant current so called electrotherapy or iontophoresis. These methods provide active substances, that soothe and soften the changes, into the deeper layers of the skin.

Lamp Sollux with a blue filter and performing lymphatic drainage can be also helpful. On the market except alleviation there are also methods involving the removal of telangiectasia. It focuses on damaging vessel which will cause the closure of the blood supply. If the changes intensify, it may be wise to visit a dermatologist who will initiate appropriate treatment.

**Key words:** skin capillaries, facials, telangiectasia

Układ naczyniowy skóry tworzą naczynia włosowate, przedwłosowate, naczynia tętnicze oraz żyłne. Dzieli się on na dwa spłoty: powierzchniowy spłot podbrowny oraz spłot głęboki [10]. Od mięśni głębokich, ograniczonych powięzią przez tkankę podskórną aż do skóry właściwej, dochodzą naczynia spłotu głębokiego, inaczej zwanego tętniczego. Rozgałęzione w poziomą liczną sieć naczyń, tworzą spłot, do którego dochodzą naczynia pionowe. Pojedyncze tętnice przebijają warstwę brodawkowatą skóry właściwej i na granicy pomiędzy warstwą brodawki a siateczkowatą tworzą następną sieć tętniczą, tak zwaną podbrowną [12]. Od sieci tętniczej podbrownej wychodzą tętniczki o drobnym przekroju, które sięgając do brodawek skóry, przechodzą w pętle naczyń krwionośnych i układają się w pobliżu naskórka. Każda tętniczka ma za zadanie zaopatrzyć w krew określoną brodawkę. Naskórek zaopatrywany jest przez limfę, gdyż do niego nie wnikają naczynia krwionośne. Naczynia limfatyczne znajdują się w warstwie brodawkowatej skóry i poniżej jej tworzą sieć. Druga sieć tych naczyń obecna jest w tkance podskórnej, której zadaniem jest zbieranie limfy z okolic przydatków [9].

Cera naczynkowa staje się coraz bardziej powszechnym problemem estetycznym i kosmetycznym. Jej mianem określa się cerę, która ulega zaczerwienieniu. Dawniej nazywana była nerwicą naczyniową skóry twarzy [24].

W początkowym etapie rumień, który powstaje na skutek gwałtownego rozszerzenia i kurczenia się naczyń włosowatych, ma charakter przemijający. Jednak z powodu wrodzonej nadmiernej wrażliwości naczyń krwionośnych i zwiększonej przepuszczalności, pod wpływem czasu mogą przeobrazić się w trwałe zmiany rumieniowe z widocznymi, drobnymi naczyniami krwionośnymi [16]. Trwale rozszerzone naczynia włosowate spłotu podbrownego zaczynają być widoczne, gdyż prześwitują przez naskórek. Są one nazwane teleangiektazjami. Objawy te zwykle lokalizują się w okolicy policzków, brody i nosa. W rozległych przypadkach obejmują również szyję, dekolt oraz uszy. Prześwitujące przez naskórek naczynia krwionośne, barwy czerwonej lub sinofioletowoniebieskawej, mają średnicę nie większą niż 1 mm. Są w postaci pojedynczych pajęczków lub skupisk. Często występują licznie, tworząc sieć drobnych naczynek, tak zwaną teleangiectasis erytyma [20].

Rozszerzone naczynka są obserwowane u każdego typu cery, jednak najczęściej występują u osób ze skórą delikatną, cienką i wrażliwą. Najbardziej narażone są osoby z I i II fototypem skóry (w skali Fitzpatricka), z jasnymi włosami i oczami. Problem ten dotyka głównie kobiet [1]. Skłonności do powstawania rumienia są obecne już w dzieciństwie, natomiast stałe zmiany pojawiają się już po 20. roku życia i cierpi na nie 20% kobiet. Z wiekiem zwiększa się ich częstotliwość występowania, sięgając aż 80% w wieku lat 60 [10].

Kliniczny podział klasyfikuje dwa rodzaje teleangiektazji: pierwotne oraz wtórne. Teleangiektazje pierwotne, czyli samoistne związane są z zespołami wrodzonymi dotyczącymi samej skóry lub narządów wewnętrznych. Wyróżnia się dziedziczne łagodne i krwotoczne teleangiektazje, uogólnione samoistne, naczyniaki pełzakowate oraz jednostronne znamiona teleangiektazy [21]. Teleangiektazje wtórne, nazywane inaczej nabytymi, są efektem schorzeń skóry, chorób ogólnoustrojowych, wynikiem ekspozycji na czynniki zewnętrzne lub leczenia. W zależności od wyglądu, wyróżnia się cztery rodzaje teleangiektazji. Pajęczkowate, zwane inaczej promienistymi, gdyż ułożenie ich rozchodzi się promieniście z punktu centralnego, który stanowi najszersze naczynie. Drzewkowate swoją budową przypominają konary drzew, dotyczą kończyn dolnych i umiejscowione są najczęściej na bocznej powierzchni ud. Liniowe charakteryzujące się brakiem połączeń między sobą, również zlokalizowane na kończynach dolnych na terenach przyśrodkowej strony uda. Ostatnim typem rozszerzeń naczyń są punktowe rozrzucone nierównomiernie guzkowe teleangiektazje [21].

Wyróżnia się również teleangiektazje samoistne, w kolorze jasnoczerwonym, bardzo cienkie i kruche, nieposiadające naczyń odżywczych, teleangiektazje izolowane – bogate w naczynie doprowadzające oraz teleangiektazje związane z niewydolnością naczyń doprowadzającego [17].

Codzienną pielęgnację należy rozpocząć od oczyszczenia skóry. Produkty kosmetyczne do mycia twarzy powinny posiadać pH około 5,5 [3]. Jeśli do oczyszczania twarzy stosuje się wodę, nie powinna być ona zbyt gorąca, gdyż podrażnia skórę, należy używać wody letniej, najlepiej przegotowaną. Niewskazane są również gorące kąpiele całego ciała, nawet jeśli woda nie ma bezpośredniego kontaktu ze skórą twarzy, przyczynia się ona do jej zaczerwienienia. Dla osób z problemami naczyniowymi wskazane jest stosowanie bezzapachowych syndetów, płynów micelarnych lub emulsji olejowych. Należy unikać preparatów, które silnie pieniących, gdyż wysuszają skórę, a także mydeł barwionych i zapachowych. Twarz należy zmywać lekkimi ruchami unikając tarcia. Nie powinno stosować się myjek ani gąbek ściernych,

a osuszanie twarzy należy wykonywać delikatnie, bez pocierania, przykładając ręcznik do twarzy [24].

Do złuszczenia naskórka nie można używać peelingów mechanicznych, gdyż drobinki ściernie zawarte w tych peelingach działają zbyt silnie na delikatną skórę. Polecany jest jedynie peeling enzymatyczny, w którego skład wchodzi enzymy, czyli biokatalizatory białkowe oraz katalizatory przemian chemicznych w żywych organizmach, które w chemiczny sposób złuszcza ją i usuwają martwe komórki naskórka [5]. Peeling enzymatyczny powinno stosować się dwa razy w tygodniu, jego działanie zwiększa skuteczność stosowanych preparatów [28].

Dodatkowo do zabiegów pielęgnacyjnych w domu warto dodać stosowanie maseczek z czerwonej glinki. Glinka zawiera mikro- (m.in. selen, cynk, miedź) i makroelementy (magnez, glin, krzem, wapń, żelazo, fosfor), niezbędne w pielęgnacji cery [5]. Maseczki z czerwonej glinki są przeznaczone dla cery wrażliwej. Uszczelniają naczynia krwionośne zapobiegając powstawaniu teleangiektazji oraz skutecznie usuwają podrażnienia. Maseczkę przyrządza się łącząc glinkę z wodą. Zaleca się przygotowanie jej w naczyniu z porcelany lub szkła, aby nie miała kontaktu z metalem. Dwa razy w tygodniu stosować można również maseczki kojące [14]. W demakijażu wykorzystuje się środki łagodne, toniki na bazie alkoholu nadmiernie usuwające łój często zastępowane są wodą termalną.

W codziennej pielęgnacji skóry naczynkowej należy pamiętać o stosowaniu kremów, które zapewniają dobre nawilżenie oraz wzmacniają barierę naskórkową. Należy unikać aplikowania tłustych kremów, gdyż mają działanie okluzyjne i tym samym zwiększają temperaturę skóry [4]. Nieodłącznym elementem pielęgnacji cery naczyniowej jest ochrona przed czynnikami atmosferycznymi. Szczególnie ważne jest stosowanie preparatów kosmetycznych o wysokich wskaźnikach fotoprotekcyjnych, ochraniających przed promieniowaniem UVA i UVB. Należy jednak pamiętać, że przy stosowaniu kosmetyków z filtrami konieczna jest regularna aplikacja. Preparaty ochronne aplikowane na cerę naczynkową powinny posiadać fotostabilne filtry fizyczne, takie jak tlenek tytanu i tlenek cynku, które odbijają szkodliwe promieniowanie słoneczne [24]. Filtry chemiczne są niewskazane, gdyż pochłaniają energię słoneczną i mogą nasilić zaczerwienienie skóry [16]. Wiosną i latem zalecana jest wysoka ochrona, należy wybierać kosmetyki co najmniej SPF 30, ponieważ promieniowanie słoneczne silnie osłabia ścianki naczynek [7]. Podczas silnej ekspozycji słonecznej zalecany jest nawet filtr SPF 50. Ochrona konieczna jest również w pochmurne dni [8, 14].

Niezwykle istotna jest również ochrona skóry przed mrozem, wiatrem oraz różnicą temperatur, którą zapewniają specjalne ochronne kremy przeznaczone do stosowania w okresie zimowym.

W przypadku cery naczyniowej często pojawia się problem tak zwanej „nietolerancji kosmetyków”. Objawia się to uczuciem podrażnienia, pieczenia, kłucia lub świądu nie tylko po zaaplikowanym kosmetyku, ale również w wyniku zadziaływania czynników zewnętrznych. Dotyczy to zarówno kosmetyków myjących, jak i kolorowych. Mają na to wpływ substancje zawarte w kosmetykach, takie jak na przykład: alkohol etylowy, podłoża kosmetyków – lanolina, glikol propylenowy, butylenowy, euceryna oraz niektóre konserwanty. Należy zatem unikać stosowania kosmetyków, w których skład wchodzi substancje uczulające [11].

To, co człowiek spożywa, wpływa w dużym stopniu na wygląd. Nieprzeżyłana dieta, uboga w owoce i warzywa, a zbyt obfita w produkty zwierzęce przyczynia się do rozszerzania naczyń krwionośnych. Kolejną konsekwencją nasilającą zaczerwienienie i teleangiektazje są gorące, ostre potrawy i napoje, dlatego też powinno się ich unikać. Przy cerze naczyniowej niewskazane są również używki. Spożywanie alkoholu sprawia, że wzrasta ciśnienie krwi, co wpływa na osłabienie naczyń krwionośnych [22]. Dieta powinna być zatem bogata w owoce i warzywa obfitujące w wiele witamin, między innymi witaminę C, która w naturalny sposób wzmacnia naczynia włosowate.

Wzmacnianie ścianek naczyń krwionośnych to jedno z działań kosmetycznych, jakie wykazuje witamina C, poprawia ponadto mikrokrążenie, zapobiega rozszerzaniu się naczyń krwionośnych, wspomaga produkcję kolagenu oraz przeciwdziała uszkodzaniu komórek. Jej źródłem są owoce: czarna porzeczka, owoce cytrusowe, dzika róża, a także warzywa: papryka czerwona, pomidory, natka pietruszki, kalafior, brukselka, brokuły [5].

Ważną witaminą w diecie osób z cerą naczynkową jest witamina K. Zawarta jest w zielonych i liściastych warzywach: szpinaku, sałacie, kapuście, brokułach oraz owocach, np. brzoskwiniach czy awokado. Znajduje się również w jajkach, serze, oraz nierafinowanych olejach roślinnych. Bierze ona udział w prawidłowym krzepnięciu krwi oraz procesie formowania tkanki łącznej. Wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne oraz przeciwgrzybiczne. Zapobiega krwotokom, likwiduje wylewy podskórne oraz pajączki. Jej nadmiar może wywoływać negatywne skutki w postaci nadmiernego wydzielania potu oraz uderzeń gorąca. W niektórych przypadkach może mieć wpływ negatywny na wątrobę [27].

Efektywne działanie na słabość i przepuszczalność naczyń krwionośnych ma również witamina PP. Wpływa na oddychanie komórkowe oraz transport

tlenu [23]. Współtworzy również krwinki czerwone. Jest niezwykle ważna latem, gdyż zapobiega zaczerwienieniu się skóry oraz eliminuje stany zapalne w miejscach narażonych na działanie szkodliwych promieni słonecznych. Zawarta jest między innymi w orzechach i ziarnach zbóż [5].

Warto dostarczać organizmowi też witaminę A. Przyczyna się ona do odnowy naskórka, pogrubiając jego zewnętrzne warstwy. Dzięki temu mikrokrążenie staje się mniej widoczne. Występuje w dużych ilościach w owocach dzikiej róży, czarnym bzie, marchwi, szpinaku, groszku zielonym i pomidorach. Ponadto kobalt, krzem i jod tonizują i wzmacniają naczynka [23].

Poza codzienną pielęgnacją cery naczyniowej w domu, pomocna może okazać się również wizyta w salonie kosmetycznym oraz gabinecie dermatologicznym. Specjaliści mogą przeprowadzić profesjonalne zabiegi wzmacniające naczynka i działające obkurczająco.

Zabiegiem wskazanym przy pielęgnacji cery naczyniowej jest galwanizacja. Jest to metoda, która wykorzystuje prąd stały. W zabiegu wykorzystuje się dwie elektrody: katodę oraz anodę. Elektrode czynną przykłada się do miejsca wykonywania zabiegu, natomiast bierną umieszcza się w pewnej odległości od czynnej, gdyż ma za zadanie zamknięcie obwodu prądu. Przepływający prąd z jednej katody do drugiej pobudza tkanki oraz wywołuje wiele reakcji, które wpływają leczniczo na skórę. Obie elektrody zabezpieczone są w podkłady nawilżone wodą, ochraniające skórę przed poparzeniem oraz umożliwiające przepływ prądu. Czas zabiegu powinien wynosić od 5 do 30 minut.

W zależności od wykorzystania elektrody, rozróżnia się galwanizację anodową oraz katodową. Galwanizacja anodowa powoduje zmniejszenie zaczerwienienia skóry oraz napięcia i pobudliwości mięśni. Ma charakter łagodny i uspokajający. Stosuje się ją w celu złagodzenia teleangiektazji. Galwanizacja katodowa jest przeciwieństwem anodowej. Daje efekt pobudzający oraz silnie rozszerzający naczynia krwionośne. Dzięki temu przepływ krwi staje się szybszy, wzrasta odżywienie i dotlenienie skóry.

Jontoforeza pozwala wprowadzić substancje aktywne o wiele głębiej niż zastosowane w pielęgnacji domowej kremy. Jontoforeza jest jedną z metod fizykoterapii, wykorzystującą prąd stały, która wspomaga transport przeznaskórkowy, pokonując znajdującą się na powierzchni naskórka warstwę rogową, która utrudnia wprowadzanie składników leczniczych i pielęgnacyjnych. Substancje biologicznie aktywne mogą dostać się w głąb skóry, ale muszą występować w postaci związków chemicznych, które ulegają dysocjacji elektrolitycznej, czyli rozpadowi. Postać ta nosi nazwę elektrolitów, które pod wpływem wody ulegają rozpadowi na cząsteczki dodatnio i ujemnie naładowane. Jony posiadające dodatni ładunek nazwane są kationami, natomiast ujemny

– anionami. Po kontakcie źródła prądu i skóry jony wnikają, gromadząc się pomiędzy naskórkiem a skórą właściwą. Drogi, jakimi przemieszczają się jony, to gruczoły potowe, mieszki włosowe oraz uszkodzenia naskórka [24].

Usuwanie teleangiektazji, wykonywane przez doświadczonego specjalistę, polega na zamknięciu światła rozszerzonego naczynka przez przerwanie jego ciągłości [16]. Zamykane mogą być wszystkie rodzaje teleangiektazji. Ważny jest jedynie prawidłowy dobór metody, który zależy od rozległości i lokalizacji zmian, a także doświadczenia osoby wykonującej zabieg [21]. Do metod leczenia wykorzystuje się między innymi prąd stały i zmienny, niską temperaturę oraz laser. Ogólny podział metod leczenia, to krioterapia wykorzystująca w swojej metodzie niskie temperatury, laseroterapia oraz elektroterapia, posługująca się prądem, wśród której można rozróżnić elektrokaustykę, elektrokoagulację, elektrolizę oraz łączącą dwa ostatnie zabiegi metodę blend. Oprócz tych metod, stosowana jest również obliteracja, a także metoda salami [29].

Do najbardziej popularnych sposobów zamykania naczynek należą krioterapia, skleroterapia, metoda salami, elektroliza, elektrokoagulacja, elektrokaustyka, metoda blend, laseroterapia, IPL.

Trądzik różowaty zaliczany jest do chorób łojotokowych skóry, mimo że charakteryzujące zmiany krostkowe, patogeneza oraz objawy kliniczne są zupełnie odmienne, a łojotok nie jest warunkiem jego powstania [6]. Po raz pierwszy został nazwany w XIV w. przez francuskiego chirurga Guya de Chauliaca *cuperose*, czyli „czerwona kropelka”. Schorzenie to jest przewlekłą chorobą lokalizującą się na środkowej części twarzy, w miejscach takich jak: nos, czoło, policzki oraz broda. Czasami obejmuje również obszary uszu, dekoltu, szyi, owłosionej skóry głowy oraz tułów (jego wyższe partie). Pierwsze objawy występują zwykle około 30. roku życia [18]. Czasami występują już u 20-letnich osób. Szczyt nasilenia objawów widoczny jest jednak między 40. a 60. rokiem życia. W dużym stopniu choroba ta obserwowana jest u kobiet, jednak gdy dotyczy mężczyzn, spotykane przypadki mają o wiele cięższy przebieg [13]. Występują najczęściej u osób z jasną karnacją oraz wrażliwą cerą. Jest chorobą przewlekłą wieloprzyczynową i wielofazową lub zespołem objawów [6].

Skuteczne leczenie trądziku różowatego wymaga dużego doświadczenia specjalisty oraz zastosowania się do zaleceń lekarza przez pacjenta. Ze względu na różnorodną etiologię choroby terapia jest trudna. Przed wdrożeniem leków warto znaleźć przyczynę choroby. Należy przeprowadzić wywiad z pacjentem na temat występowania chorób (zaburzeń trawienia, migren) oraz stosowanych leków. Często pomocne jest badanie endokrynologiczne lub wizyta u ginekologa, który uregułuje cykl miesięczkowy, a zmiany chorobowe na twarzy mogą wówczas ulec zmniejszeniu. W przy-

padku nieprawidłowej diety pacjenta konieczna jest jej zmiana (eliminacja alkoholu, ostrych przypraw, konserwantów, ciężkostrawnych posiłków, a nawet nadmiaru mlecznych przetworów oraz ograniczanie spożycia witamin z grupy B). Warto również przeprowadzić badanie pod kątem obecności *Helicobacter pylori*. Konieczne jest także rozeznanie się w stosowanych kosmetykach pacjenta, a także narażania na czynniki zewnętrzne zaostrzające zmiany w trądziku różowatym. Pojawienie się lub nasilenie może także być związane z przeżywaniem silnych emocji, dlatego wskazane jest uwzględnienie takich pytań w wywiadzie przeprowadzanym przez lekarza [15].

Aby wprowadzić odpowiednie leczenie trądziku różowatego należy zdiagnozować jego stadium. W stadium I, rumieniowym, ważna jest dobrze dobrana pielęgnacja oraz unikanie czynników zaostrzających zmiany i powodujących zaczerwienienie [25]. Należy zastosować leki oraz kosmetyki uszczelniające naczynka krwionośne, zawierające najczęściej w swoim składzie witaminę C. Pomocna jest również escyna, czyli naturalna substancja występująca w nasionach kasztanowca zwyczajnego. Wykorzystuje się również napary z szałwii, bratka i bzu czarnego [19]. Zaleca się też zabiegi fizykoterapeutyczne (galwanizacja, jonoforeza, lampa Sollux z niebieskim filtrem) [26].

W stadium II choroby leczenie opiera się na wdrożeniu preparatów antybiotykowych: metronidazolu (250–300 mg/dobę), minocyklin, tetracyklin i ampicyliny. Konieczne jest również kontynuowanie wzmocnienia naczynek krwionośnych [25]. Jeśli pojawi się infekcja drożdżakowa, konieczne jest zastosowanie imidazoli, na przykład ketokonazolu. Dodatkowo można stosować preparaty z kwasem azelainowym. Kuracja trwa wiele miesięcy, zaczyna się od większych dawek, stopniowo schodząc do ich zmniejszenia [26].

Faza III, przerostowa, wykorzystuje leczenie chirurgiczne. Defekty estetyczne w postaci przyrosłych tkanek usuwa się za pomocą skalpela. Do nowocześniejszych technik zaliczana jest również dermabrazja, polegająca na ścieraniu mechanicznym skóry aż do usunięcia komórek naskórka, a nawet głębszych warstw oraz usunięcie zmian za pomocą lasera [2].

## Bibliografia

1. Adamski Z., Kaszuba A., Dermatologia dla kosmetologów, Poznań 2010.
2. Czernecka A., Trądzik różowaty, definicja i odmiany, Cabines, czerwiec–lipiec 2006: 9.
3. Czuwara J., Choroba na podłożu naczyniowej skóry, Beauty Forum 2008, 12: 31.
4. Długosz R., Les nouvelles esthétiques, 2012, 1: 37.

5. Dylewska-Grzelakowska J., Kosmetyka stosowana, WSiP, Warszawa 2010.
6. Górkiewicz-Petkov A., Co należy wiedzieć o trądziku różowatym?, *Dermatologia i Uroda*, wiosna-lato 2010: 5.
7. Guttman A., Naczynkom na pomoc, *Zdrowie* 2011, 4: 29.
8. Guttman A., Na pajęczki, *Zdrowie* 2012, 3: 69.
9. Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, PWZL, Warszawa 2010.
10. Jakubiak I., Cera naczyniowa, *Beauty Forum* 2010, 12: 26.
11. Jankowska A., Pielęgnacja skóry. Piękno, zdrowie, relaks, Bielsko-Biała 2011.
12. Jaworek A., Naczynia krwionośne skóry, *Beauty Forum* 2008, 6: 56–57.
13. Jaworek A., Wojas-Pelc A., Trądzik różowaty: analiza doniesień dotyczących patogenyzy, kliniki i terapii choroby (I), *Dermatologia Estetyczna*, styczeń-luty 2006: 4.
14. Kadłubowska-Siedlarz G., 100 pytań o urodę, Klub dla Ciebie, Warszawa 2008.
15. Kałużna L., Krzyżyńska-Malinowska E., Praktyczne uwagi na temat leczenia trądziku różowatego, *Dermatologia Estetyczna*, wrzesień-październik 2006: 293.
16. Kaniewska M., Kosmetologia podstawy, WSiP, Warszawa 2011.
17. Kurtys M., Obliteracja w leczeniu teleangiektazji, *Dermatologia Estetyczna*, styczeń-luty 2009: 59.
18. Lechowicz A., *Rosacea* – czerwona kropelka, *Beauty Forum* 2008, 7–8: 28.
19. Lechowicz A., *Rosacea* – czerwona kropelka, *Beauty Forum* 2008, 7–8: 30.
20. Madziarz-Orlitz J., Teleangiektazje – przyczyny, leczenie, zapobieganie, *Beauty Forum* 2010, 1–2: 38.
21. Madziarz-Orlitz J., Teleangiektazje – przyczyny, leczenie, zapobieganie, *Beauty Forum* 2010, 1–2: 39.
22. Mazet M., Naturalna sposoby na kruchość naczynek, *Cabines* 2005, 9: 32–33.
23. Mazet M., Naturalna sposoby na kruchość naczynek, *Cabines* 2005, 9: 34–35.
24. Noszczyk M., Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska, PZWL, Warszawa 2011.
25. Nowicka D., *Dermatologia – podręcznik dla studentów kosmetologii*, Górnicki, Wrocław 2009.
26. Padlewska K., Trądzik różowaty, *Beauty Forum* 2011, 1–2: 44.
27. Roguska M., Nobel za odkrycie witaminy K, *Medycyna Estetyczna i Anti-Aging* 2011, 3: 62–63.
28. Zarębska A., Jak leczyć rozszerzone naczynka i uniknąć rosacea?, *Medycyna Estetyczna i Anti-Aging* 2010, 2: 15.
29. Zarębska A., Jak leczyć rozszerzone naczynka i uniknąć rosacea?, *Medycyna Estetyczna i Anti-Aging* 201, 2: 16.

# Martyna Ząbczyńska, Magdalena Jurzak

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## *Zastosowanie hydroksykwasów w kosmetologii*

**Streszczenie:** Nieodzownym atrybutem młodego wyglądu jest zdrowa, gładka, jędrna skóra, pozbawiona oznak starzenia, takich jak zmarszczki, przebarwienia, utrata jędrności. Na rynku dostępnych jest wiele metod i zabiegów pozwalających na redukcję widocznych oznak starzenia. Jedną z możliwości są peelingi chemiczne, które złuszczając warstwy naskórka, skóry właściwej, pozwalają zniwelować istniejące niedoskonałości skóry, takie jak zmarszczki, przebarwienia i drobne blizny. Poddanie się serii zabiegów złuszczenia wpływa stymulująco na odnowę komórkową naskórka i skóry, które z upływem lat tracą elastyczność, obniża się stopień ich nawilżenia, a tym samym jędrność. Substancje chemiczne używane do zabiegów złuszczenia pobudzają komórki skóry do syntezy włókien kolagenowych i elastynowych.

Po peelingach skóra staje się gładziej, jędrniejsza, wizualnie wyglądająca na zdrowszą. Zaburzone, osłabione procesy odnowy komórek skóry oraz synteza niezbędnych składników skóry zostają pobudzone, dzięki czemu skóra staje się bardziej elastyczna, lepiej napięta i odżywiona. Ilość kolagenu, elastyny oraz glikoaminoglikanów wzrasta, dzięki czemu skóra jest odporniejsza na rozciąganie i działanie szkodliwych czynników środowiska zewnętrznego. Po prawidłowo wykonanym zabiegu peelingu skóra lepiej wchłania substancje czynne, zwiększa się przepływ krwi w naczyniach włosowatych, poprawiają się także jej zdolności obronne. Do bardzo popularnych substancji złuszczających należą hydroksykwasy.

Mimo dobrych rezultatów, jakie uzyskuje się dzięki peelingom, zabiegi te, jak każda ingerencja w strukturę organizmu, obciążone są ryzykiem powikłań, takich jak bliznowacenie, przebarwienia, zakażenia, trądzik, prosaki, przewlekły rumień, świąd i inne. Dlatego też należy skrupulatnie przestrzegać procedur wykonania zabiegu jak i zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry po peelingu.

**Słowa kluczowe:** hydroksykwasy, hydroksykwasy, przebarwienia, blizny

**Abstract:** The essential attribute of a youthful appearance is healthy, smooth, firm skin, devoid of signs of aging such as wrinkles, hyperpigmentation, loss of firmness. On the market there are many methods and procedures allowing for the reduction of visible signs of aging. One of the possibilities are chemical peels that exfoliating layers of the epidermis, the dermis, allowing offset existing skin imperfections, such as wrinkles, blemishes and minor scars. Submission to a series of stimulating exfoliation effect on cell renewal of the epidermis and the skin, which over the years lose their flexibility, reduces the degree of hydration and the same firmness. Chemicals used for exfoliation stimulates skin cells to synthesize collagen and elastin fibers.

After peeling the skin becomes smoother, firmer, healthier-looking visually. Affected, impaired skin cell renewal process and synthesize the necessary components of the skin are stimulated, so that the skin becomes more elastic, more tense and nourished. Amount of collagen, elastin, and glycosaminoglycans increases so that the skin is more resistant to stretching and harmful external environmental factors. After the surgery correctly peeling skin absorbs more active substances, increases blood flow in the capillaries, which is also to improve defensive abilities. For very popular exfoliating substances include hydroxy acids.

Despite the good results they achieved by peelingom, treatments such as any intervention in the structure of our body are at risk of complications, such as scarring, hyperpigmentation, infections, acne, milia, chronic erythema, itching, and more. Therefore, you must carefully follow the procedures of application and recommendations for the care of the skin after peeling.

**Key words:** hydroxyl acids, peeling, hyperpigmentation, scars

## ***Ogólna charakterystyka kwasów***

Złuszczenie chemiczne to aplikacja czynnika drażniącego na skórę. Celem takiego działania jest uszkodzenie powierzchniowej części naskórka, aby mógł zregenerować się z komórek nieuszkodzonych, znajdujących się w głębszych warstwach [1]. Zabiegi przy użyciu kwasów pomagają zmniejszyć oznaki starzenia się skóry, blizny potrądzikowe oraz zmniejszyć przebarwienia posłoneczne.

Peelingi stosowano od starożytności. Czynnikiem złuszczącym były wówczas kwaśne mleko i kwasy owocowe. W celu uzyskania jasnej cery stosowano okłady z cytrusów lub wyciąg z winogron. Działanie kwasów AHA wykorzystywano też w renesansie. Kobiety w celu rozjaśnienia cery stosowały sok cytrynowy, tarte jabłka i gorzkie migdały [11]. Zabiegi złuszczenia nie zawsze jednak były doskonałe. Ich stosowanie często prowadziło do infekcji bakteryjnych powstających w czasie gojenia, nieprawidłowego bliznowacenia, nierówności. Dopiero w XX w. ujednolicono procedury, określono wskazania i przeciwwskazania do wykonywania zabiegów. Odkrycie alfa-hydroksykwasów zwiększyło bezpieczeństwo wykonywania zabiegów oraz powszechność ich stosowania.

Hydroksykwasy to najczęściej proponowane aktywne środki złuszczące. Zapewniają łagodne złuszczenie i nie wykazują właściwości drażniących w stężeniach poniżej 5% [4]. Działanie kwasów jest związane z ich stężeniem – od nawilżającego po eksfoliacyjne.

Hydroksykwasy to związki chemiczne posiadające dwie grupy funkcyjne: hydroksylową i karboksylową. Wykazują reakcje charakterystyczne zarówno dla kwasów, jak i dla zasad [3]. Najbardziej popularne są alfa-hydroksykwasy i beta-hydroksykwasy. Obecnie na rynku dostępna jest nowa generacja – polihydroksykwasy i ketokwasy. Preparaty te korzystnie wpływają na proces odnowy komórkowej naskórka. Poprawiają kondycję zarówno suchej, jak i tłustej skóry [5].

### ***Alfa-hydroksykwasy (AHA)***

Większość kwasów owocowych to kwasy AHA (alfa-hydroksykwasy). Są to związki organiczne, a najczęściej stosowane kwasy to: glikolowy, mlekowy, migdałowy i cytrynowy. Alfa-hydroksykwasy występują powszechnie w przyrodzie, ale najczęściej otrzymuje się je metodami chemicznymi.

Najważniejszym spośród nich jest kwas glikolowy. Naturalnie występuje w soku trzciny cukrowej. Kwas glikolowy  $\text{HO-CH}_2\text{-COOH}$  to mała cząsteczka, łatwo rozpuszcza się w wodzie i szybko przenika do warstwy podstawnej naskórka. Ma szerokie spektrum działania. Kwas glikolowy ma działanie

złuszczające i normalizujące. Przywraca normalną grubość warstwie naskórka, nadaje skórze gładkość i wyrównuje koloryt cery. Jest to kwas słabszy od migdałowego, umiarkowanie drażniący. Stymuluje podziały w żywych warstwach naskórka, pobudza fibroblasty do produkcji kolagenu. Przy długotrwałym działaniu stymuluje odbudowę włókien sprężystych, poprawia elastyczność skóry i spłyca zmarszczki. Stosowany w niskich stężeniach rozluźnia spójność wiązań między korneocytami, doprowadzając do ich złuszczenia. Głębokość działania zależy od stężenia, pH, czasu aplikacji oraz typu skóry. Kwas glikolowy nie powoduje koagulacji białek i do neutralizacji wymagane jest zastosowanie buforu. W trakcie zabiegu może pojawić się rumień i uczucie pieczenia. Złuszczenie naskórka po zabiegu trwa około 2–3 dni. Peelingu kwasem glikolowym mogą być wykonywane przez cały rok, ale w okresie letnim wymagana jest fotoprotekcja. W celu optymalizacji efektu, złuszczenie kwasem glikolowym należy powtórzyć kilkakrotnie w odstępie około 10–14 dni [5].

Kwas migdałowy  $C_8H_8O_3$  należy do grupy kwasów AHA. Jego cząsteczka jest większa niż kwasu glikolowego. Pośród innych kwasów AHA wykazuje najsilniejsze działanie bakteriobójcze. Łatwo przenika przez skórę i ma działanie wielokierunkowe. Zabiegi złuszczenia kwasem migdałowym mogą być wykonywane u każdego, zwłaszcza przy cerach problemowych. Stosowany jest też do cery mieszanej, wrażliwej, naczyniowej i łojotokowej. Działanie kwasu migdałowego przyspiesza naturalny proces złuszczenia, stymuluje odnowę warstw głębiej położonych. Poprzez złuszczenie naskórka zapewnia równomierne rozprowadzenie pigmentu. Jest dobrze tolerowany i nie powoduje rumienia. Stosuje się go w zabiegach odmładzających, dla cer narażonych na długotrwałą ekspozycję słoneczną, w hiperpigmentacji, przy usuwaniu blizn potrądzikowych. Wygładza powierzchnię skóry, zmniejsza łojotok i obkurcza pory skóry. Po wykonaniu peelingu kwas musi być zneutralizowany. Wykorzystywany jest jako promotor przenikania naskórkowego.

Kwas mlekowy (AHA) jest związkiem naturalnym, ponieważ jest metabolitem tkanki mięśniowej i skóry. Występuje też w kwaśnym mleku, jabłkach, kiszzonej kapuście. Jest dobrze rozpuszczalny w wodzie. Ma większą cząsteczkę niż kwas glikolowy i wykazuje aktywność typową dla alfa-hydroksykwasów, czyli właściwości złuszczające i nawilżające. Jego efektywność polega na normalizacji procesu rogowacenia, zwiększeniu jędrności skóry, poprawie jej nawodnienia. Poprawia gładkość skóry i jej strukturę.

Pozostałe kwasy z grupy AHA to kwas: winowy, cytrynowy i jabłkowy. Kwas winowy używany jest najczęściej do płynów przeciwpotowych, płukank do włosów, jako składnik soli do moczenia stóp. Kwas cytrynowy działa

wybielająco. Stosowany w kremach do wybielenia cery i usuwania piegów. Wspomaga działanie antyutleniaczy [6].

### ***Beta-hydroksykwasy (BHA)***

Przedstawicielem BHA jest kwas salicylowy. Ma grupę hydroksylową w pozycji beta – do węgla karboksylowego. Naturalnym źródłem tego związku są kora wierzby i liście brzozy. W pozyskiwaniu syntetycznym otrzymuje się go z fenolu. Ma małą cząsteczkę, jest rozpuszczalny w tłuszczach [9]. Działanie kwasu salicylowego jest podobne do działania kwasów AHA. Działa łagodniej niż kwasy owocowe. Wykazuje właściwości antybakteryjne. Polecany jest głównie do cery tłustej ze skłonnością do trądziku. Jest to związek o właściwościach antybiotycznych i przeciwzapalnych, sprzyja gojeniu się wyprysków i podrażnień. Znajduje zastosowanie przy aktywnym trądziku i trądziku różowatym. W trakcie zabiegu może powodować podrażnienie. Kwas ten nie wymaga neutralizacji [2].

### ***Alfa-ketokwasy (AKAa)***

Kwas pirogronowy jest związkiem organicznym z grupy alfa-ketokwasów. Jest produktem przejściowym fermentacji alkoholowej węglowodanów. Wykazuje właściwości seostatyczne. Jest rozpuszczalny w tłuszczach, ulega neutralizacji pod wpływem wody. Ma działanie szybkie i drażniące, powoduje powierzchowne złuszczenie [5]. Kwas pirogronowy ma działanie rozjaśniające, przeciwzaskórnikowe i bakteriostatyczne. Dzięki szybkiej penetracji skóry właściwej pozwala na uzyskanie w wyjątkowo krótkim czasie doskonałych efektów estetycznych, zbliżonych do tych, jakie otrzymuje się po złuszczeniu peelingami średnogiełbokimi. Działanie tego kwasu polega na zmniejszeniu przylegania korneocytów, co powoduje utratę łączności pomiędzy komórkami kolczystymi i sprawia, że warstwy rogowy naskórka stają się cieńsze. Na poziomie mieszka włosowo-łojowego kwas pirogronowy ma wysokie właściwości penetracyjne i bakteriostatyczne oraz wyjątkowe działanie komedolityczne [7].

### ***Polihydroksykwasy (PHA)***

Do polihydroksykwasów zalicza się między innymi kwas glukonowy i kwas laktobionowy. Kwasy PHA pod względem chemicznym mają grupę

karboksylową i wiele grup hydroksylowych, w tym jedną, która decyduje o właściwościach złuszcających, w pozycji alfa [2].

Kwas glukonowy powstaje w wyniku przemian metabolicznych glukozy na poziomie komórkowym. Działa łagodniej i wolniej niż kwasy AHA. Nie powoduje podrażnień, szczypania, pieczenia i zaczerwienienia skóry w trakcie i po zabiegu. W związku z faktem, że nie wywołuje podrażnień mogą stosować go osoby ze skórą wrażliwą, skłonną do alergii, z atopowym zapaleniem skóry. Wykazuje właściwości antyoksydacyjne. Jest to związane z chelatowaniem jonów żelaza, co hamuje i neutralizuje powstawanie wolnych rodników. Poprawia nawilżenie skóry, redukuje jej wiotkość, wygładza, rozjaśnia skórę. Ma właściwości przeciwzapalne. Kwas glukonowy ogranicza syntezę melaniny, działa złuszcząco, nie zwiększając wrażliwości skóry na promieniowanie słoneczne. Kwas glukonowy wpływa korzystnie na barierę naskórkową, wzmacnia mechanizmy naprawcze, chroni przed szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi.

Kwas laktobionowy otrzymuje się w wyniku utleniania dwucukry laktozy. Kwas bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie. Ze względu na obecność wielu grup hydroksylowych związek ten zaliczany jest do układów higroskopijnych, charakteryzujących się silnymi właściwościami retencji i absorpcji wody. Kwas laktobionowy wzmacnia barierę naskórkową, wspomaga procesy odnowy naskórka [8]. Charakteryzuje się silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi – podobnie jak kwas glukonowy, zwalcza wolne rodniki [2]. Zapobiega tworzeniu się zmarszczek, wiotczeniu skóry, a także pękaniu i rozszerzaniu się naczynek. Nie wykazuje działania drażniącego, może być stosowany w przypadku skóry delikatnej, wrażliwej, podatnej na alergię.

## ***Właściwości chemiczne peelingów***

Peelingi chemiczne stosowane w kosmetyce w zależności od rodzaju, pH, ilości i stężenia substancji wykorzystywane są do złuszczenia w obrębie naskórka. Peelingi służą usuwaniu najbardziej powierzchniowej warstwy komórek zrogowaciałych. Efektem jest wygładzenie i rozjaśnienie skóry. Do zabiegów kosmetycznych stosuje się kwasy różne pod względem chemicznym. Kwasy AHA są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Wymagają neutralizacji podczas zabiegu, mają działanie powierzchniowo złuszczące, wywołują efekt metaboliczny. Skuteczne minimalne stężenie to około 5%. Kwasy AHA nawilżają naskórek i stymulują metabolizm fibroblastów. Są polecane do cery suchej, z oznakami fotostarzenia, przy pielęgnacji cery trądzikowej.

Beta-hydroksykwasy – kwas salicylowy, jest rozpuszczalny w tłuszczach. Skuteczne minimalne stężenie przy wykonywanym zabiegu to 1%. Działa on równomiernie, posiada małą cząsteczkę, która szybko penetruje w głąb naskórka. Nie wymaga neutralizacji, ma właściwości przeciwzapalne. W zależności od stężenia można otrzymać efekt keratolityczny lub cytotoksyczny [5]. Jest to kwas, który działa drażniąco i może uczulać. Poleca się go do cery trądzikowej pomocniczo do cery suchej. Do złuszczenia powierzchniowego wykorzystuje się stężenie 10–30%.

Polihydrokwy, podobnie jak AHA, są rozpuszczalne w wodzie. Wykazują właściwości złuszczące, nawilżające i przeciwrodnikowe. Kwasy PHA mają silne właściwości higroskopijne i przeciwzapalne. Są kwasami, które działają łagodniej niż AHA i nie powodują podrażnień. Wpływają na poprawę kolorytu skóry, ponieważ dzięki właściwościom wybielającym ograniczają ilość wytwarzanego pigmentu. Istotną grupą w PHA stanowią inhibitory tyrozynazy, która łącząc się z enzymami, ogranicza syntezę melaniny [8].

## Otrzymywanie kwasów

W zabiegach kosmetycznych najchętniej stosuje się alfa-hydrokwy. Mogą być one wyodrębnione z naturalnych źródeł, w wyniku ekstrakcji owoców lub przy wykorzystaniu metod biotechnologicznych (tab. poniżej).

Tabela 1. Podział hydrokwy ze względu na otrzymywanie [10]

PODZIAŁ HYDROKSYKWAŚÓW		
	źródła naturalne	źródła syntetyczne
<b>alfa-hydrokwy (AHA)</b>		
kwas glikolowy	trzcina cukrowa, burak cukrowy, ananas	reakcja kwasu chlorooctowego z wodorotlenkiem sodu
kwas migdałowy	gorzkie migdały	w wyniku hydrolizy z aldehydu benzooesowego
kwas mlekowy	kwaśne mleko	otrzymywany syntetycznie w postaci białych kryształów
kwas cytrynowy	owoce cytrusowe	-
kwas jabłkowy	jabłka	-
kwas winny	fermentacja winogron	-
<b>beta-hydrokwy (BHA)</b>		
kwas salicylowy	kora wierzby i liście brzozy	z fenolu

PODZIAŁ HYDROKSYKWASÓW		
	źródła naturalne	źródła syntetyczne
<b>polihydroksykwasy (PHA)</b>		
kwas glukonowy	z glukozy	otrzymywany syntetycznie
kwas laktobionowy	z laktozy	otrzymywany syntetycznie

## ***Przygotowanie do peelingu i postępowanie po zabiegu złuszczenia***

Najczęstsze wskazania do przeprowadzenia zabiegu złuszczenia kwasami to fotostarzenie i przebarwienia skóry. Zabiegi wykonywane z powyższych powodów dają bardzo dobre rezultaty. Wykorzystanie peelingu chemicznego musi być przeprowadzone przez wyszkoloną osobę, a dobór preparatu ustala się indywidualnie. Schemat wykonania zabiegu dla hydroksykwasów jest różny, w zależności od producenta. Dwa tygodnie przed zabiegiem zaleca się stosowanie kremu, np. z kwasem glikolowym, w trakcie trwania i po jego zakończeniu. Wykonanie zabiegu rozpoczyna się od demakijażu. Drugim etapem jest oczyszczenie preparatem myjącym skóry oraz zabezpieczenie okolicy ust, oczu i skrzydełek nosa, które nie powinny być narażone na działanie kwasu. Kolejną czynnością jest aplikacja pędzelkiem kwasu na skórę twarzy, szyi, dekoltu i pozostawienie go na skórze do upływu wyznaczonego czasu lub w zależności od reakcji skóry. Następnie należy przeprowadzić neutralizację kwasu odpowiednim buforem i pozostawić go na skórze kilka minut. Nadmiar preparatu należy zmyć wodą. Po zabiegu w celu ukojenia skóry, na około 20–30 minut nakłada się maskę.

W zaleceniach pozabiegowych należy klientom polecić codzienne stosowanie kremu ochronnego bez środków drażniących, powtórzenie zabiegu oraz utrzymanie wysokiej fotoprotekcji [5].

## ***Zastosowanie kwasów w pielęgnacji***

Na rynku wiele firm oferuje szeroką gamę kwasów i mieszanek kwasów w celu poprawy wyglądu skóry. Zabieg złuszczenia należy obecnie do podstawowych zabiegów w gabinecie kosmetycznym. Eksfoliacja jest zabiegiem bezpiecznym i szybkim. W zależności od rodzaju problemów skórnych, stosuje się różne peelinki chemiczne. Kwasy mają szerokie spektrum działania, w związku z tym poprzez jeden zabieg można uzyskać więcej pożądaných efektów w wyglądzie skóry.

Przed rozpoczęciem serii zabiegów, przed nałożeniem kwasu należy zaaplikować na określony fragment skóry preparat przygotowujący do zabiegu eksfoliacji. Kolejnym krokiem jest nałożenie odpowiedniego kwasu. Czas aplikacji wzrasta z każdym zabiegiem. Po upływie określonego czasu należy przerwać jego działanie neutralizatorem.

- a. skóra tłusta i trądzikowa: firma Bandi wprowadziła peeling polecany dla skóry tłustej i łojotokowej, który łączy 40% kwas migdałowy i kwas laktobionowy, o pH 1,6. Połączenie dwóch kwasów ma zapewnić łagodną i skuteczną eksfoliację. Zalecane jest wykonanie serii od 4 do 6 zabiegów w odstępach tygodniowych. Złuszczenie kwasami ma za zadanie głęboko zregenerować i wzmocnić skórę. Mieszanka kwasów działa w sposób regulujący pracę gruczołów łojowych, przeciwzapalnie, antybakteryjnie. Peeling można stosować przy wykwitach zapalnych. Wskazaniem do zabiegu są także blizny potrądzikowe, skóra z nadmiernie łuszczącym się naskórkiem, fotostarzenie skóry. Z kolei firma Clarena dla skóry tłustej i łojotokowej oferuje linię z zastosowaniem kwasów owocowych (kwas glikolowy, mlekowy, cytrynowy i jabłkowy). Kurację należy wykonać w serii 6 do 10 zabiegów, w odstępach tygodniowych. Rezultaty to poprawa elastyczności, oczyszczenie i odblokowanie porów skóry, spłycenie blizn potrądzikowych.
- b. skóra z przebarwieniami: w skórze pod wpływem promieniowania słonecznego dochodzi do powstawania zmian barwnikowych. Przebarwienia słoneczne to defekt kosmetyczny, który można zniwelować po zastosowaniu serii zabiegów peelingami chemicznymi. Zabiegi rozjaśniające z firmy Chantarelle proponują użycie preparatu z 30% kwasem mlekowym. Do uzyskania pożądanego efektu powinno wykonać się od 10 do 12 zabiegów, z częstotliwością dwa razy w tygodniu. Pierwszy zabieg jest wykonywany na całej powierzchni twarzy, kolejne trzy stosowane są punktowo w celu redukcji przebarwień. Kolejne zabiegi wykonywane są na całą powierzchnię twarzy, aby równomiernie była rozjaśniona. Dodatkowym efektem sugerowanym przez producenta jest uzyskanie zdrowego wyglądu cery i niwelacja drobnych blizn. Drugim zabiegiem firmy Chantarelle jest peeling z wykorzystaniem kwasów kojowego i mlekowego. Efektem zastosowania połączenia dwóch kwasów jest depigmentacja plam, zmian barwnikowych i przebarwień. Ponadto działają silnie nawilżająco i odmładzająco na skórę. Firma Ziaja w linii kosmetyków profesjonalnych posiada peelings z alfa-hydroksykwasami. Do skóry z przebarwieniami stosowane są preparaty o mocy 25% i 30%. Zabiegi należy wykonywać w cyklu do 12 zabiegów w odstępach tygo-

- dniowych. Producent zaleca stosowanie preparatów w okresie wczesnej wiosny lub jesienią. Po każdym zabiegu niezbędna jest fotoprotekcja.
- c. skóra z zaburzeniem keratynizacji: firma Chantarelle przygotowała zabieg do cery z zaburzeniem keratynizacji na bazie kwasów: mlekowego, glikolowego, cytrynowego, jabłkowego i salicylowego, czyli połączenie kwasów AHA-BHA od. Kompleks kwasów AHA stosowany do zabiegów to 25–30%. Celem zabiegu jest złuszczenie nadmiernej warstwy rogowej naskórka i zwiększenie przepuszczalności dla składników aktywnych. Po zastosowaniu serii zabiegów skóra ulega regeneracji, nawilżeniu i ujędrnieniu. Po zabiegu wymagane jest stosowanie kremu normalizującego oraz kremów z filtrem z wysokim filtrem.
  - d. skóra z bliznami: blizna jest tkanką łączną, która wypełnia ubytki skóry. Powstaje najczęściej po urazach lub po ustąpieniu chorób zapalno-naciekowych [6]. Dla osób z drobnymi bliznami firma Chantarelle zaleca zabieg z kwasem mlekowym. Stosuje się go także do niwelowania plam barwnikowych. Należy go wykonać w serii. Trzeba jednak pamiętać, że przy głębokich bliznach zabiegi z kwasami AHA nie będą skuteczne.
  - e. skóra z oznakami starzenia posłonecznego: skóra, podobnie jak i inne narządy organizmu, podlega procesom starzenia na skutek ekspozycji na promieniowanie UV. Firma Bandi opracowała zabieg do skóry dojrzałej z oznakami fotostarzenia. Do kuracji stosuje się mieszkankę kwasów pirogronowego, azelainowego i salicylowego. Kwas pirogronowy powoduje zmniejszenie grubości warstwy naskórka, co daje efekt spłycenia drobnych zmarszczek, a także stymuluje fibroblasty do produkcji kolagenu. Kwas azelainowy rozjaśnia przebarwienia słoneczne, zapobiega starzeniu się skóry przez redukcję wolnych rodników. Zarówno przed rozpoczęciem, jak i po zakończeniu stosowania zabiegów złuszczających, poleca się stosowanie kremów ochronnych z filtrami UVA i UVB. Do zabiegu stosuje się preparat z kwasami o stężeniu 30%. W celu osiągnięcia dobrych rezultatów należy przeprowadzić około 10 kuracji w odstępach tygodniowych. Efektem ma być rozjaśnienie przebarwień i wyrównanie kolorytu skóry, zmniejszenie szorstkości naskórka, spłycenie zmarszczek, ogólna poprawa wyglądu skóry. Natomiast firma Clarena dla skóry starzejącej się przygotowała zabieg z alfa-hydroksykwasów w połączeniu z kwasem salicylowym (BHA). Wskazaniem, poza skórą starzejącą się, są przebarwienia i trądzik. Pielęgnacja domowa zaczyna się około dwa tygodnie przed zabiegiem. Należy stosować krem przygotowujący do kuracji kwasami i kontynuować w czasie kuracji oraz przez dwa tygodnie po jej zakończeniu. Zabieg ma wygładzić i odmłodzić skórę, regulować wydzielanie łoju oraz rozjaśnić przebarwienia pigmentacyjne.

## ***Przeciwwskazania do stosowania i możliwe powikłania po zastosowaniu kwasów***

Wykonanie peelingu chemicznego jest bezpiecznym zabiegiem. Ryzyko powikłań jest niewielkie. Każdy producent określa przeciwwskazania do stosowania produktów. Przeciwwskazaniami do wykonywania peelingu chemicznego są: aktywne wypryski, aktywna opryszczka, dermatozy wirusowe, bakteryjne grzybicze w postaci aktywnej, stosowanie estrogenów, które mogą powodować zaburzenia pigmentacyjne skóry, ciąża i okres laktacji, nosicielstwo HIV, możliwe opóźnienie gojenia skóry, leczenie światłem, obecność przyrosłych blizn i/lub keloidów, podrażnienia, trądzik różowaty, skóra bardzo cienka i wrażliwa, skóra z ubytkami (skałeczenia, otarcia), czas stosowania preparatów (wczesna wiosna, i jesień), chemioterapia, możliwe opóźnienia w gojeniu się skóry, zaburzona czynność wątroby, nerek

Powikłania po przeprowadzeniu peelingu bardzo powierzchownych i powierzchownych należą do rzadkości. Ryzyko wzrasta po stosowaniu peelingu średniogłębokiego i głębokiego. Najczęściej spotkanymi powikłaniami po zastosowaniu złuszczenia chemicznego są: zaburzenia barwnikowe, trwałe rumień, świąd, infekcje wirusowe i bakteryjne, powstanie blizn, prosaki, trądzik, nadwrażliwość na światło.

## **Bibliografia**

6. Bieniek A., Białynicki-Birula R., Barancewicz-Łosek M., Szepietowski J., Kuniewska B., Okulewicz-Gojlik D., Peelingi chemiczne. Część I: Zasada działania, rys historyczny, rodzaje peelingu, powikłania, *Dermatol Klin* 2004, 6 (2): 109–114.
7. Jurkowska S., Surowce kosmetyczne, Wyższa Szkoła Fizykoterapii we Wrocławiu, Wrocław 2005.
8. Jurkowska S., Rusin A., Wybrane zagadnienia z biologii komórki. Aspekty kosmetologiczne, Ośrodek Informatyczno-Badawczy „Ekoprzem”, Dąbrowa Górnicza 2005.
9. Martini M.C., Kosmetologia i farmakologia skóry, PZWL, Warszawa 2007.
10. Noszczyk M., Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska, PZWL, Warszawa 2010.
11. Peters I.B., Kosmetyka, REA, Warszawa 2002.
12. Piechota-Urbańska M., Hydroksykwasy znane i nieznane. Część 2, *Salon i Elegancja* 2005: 5.

13. Sikora M., Kosmetyka dla zaawansowanych, *Les Nouvelles Esthetiques* 2011: 5.
14. Sikora M., Składniki peelingów w pigułce, *Les Nouvelles Esthetiques* 2012: 2.
15. Tilszer I., Usuwanie przebarwień. Część 2, *Salon i Elegancja* 2007, 4–5 (156): 18–21.
16. Wróblewska A., Historia eksfoliacji, *Les Nouvelles Esthetiques* 2009, 11.

**Anna Rudyk, Magdalena Jurzak**

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## ***Składniki aktywne kosmetyków i dermokosmetyków stosowane w pielęgnacji skóry z atopowym zapaleniem***

**Streszczenie:** Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest jedną z najczęściej występujących chorób zapalnych skóry o przewlekłym lub nawrotowym przebiegu, której towarzyszy suchość skóry i nasilony świąd. W ostatnich latach liczba zachorowań znacznie wzrosła i ocenia się, że na AZS cierpi około 10–20% dzieci i 1–3% dorosłych. Atopowe zapalenie skóry znacznie obniża jakość życia chorych i ich rodzin. AZS można uznać za pierwotne uszkodzenie funkcji i struktury warstwy rogowej naskórka. Leczenie pozwalające przywrócić prawidłowość funkcjonowania bariery naskórkowej oraz regularne i systematyczne stosowanie preparatów emolientowych w ramach profilaktyki i pielęgnacji skóry atopowej może zmniejszyć prawdopodobieństwo progresji choroby. Dzięki składnikom aktywnym emolienty przywracają integralność uszkodzonej bariery naskórkowej, zmniejszają suchość i świąd, a także częstość występowania infekcji wtórnych. Mechanizmy działania emolientów to okluzja, wiązanie i utrzymanie wody w warstwie rogowej naskórka, a także dostarczanie składników lipidowych i białkowych niezbędnych do odbudowy warstwy ochronnej skóry. Preparaty emolientowe są często stosowane łącznie z miejscowym leczeniem przeciwzapalnym. Ważnym elementem terapii atopowego zapalenia skóry jest psychoterapia oraz edukacja chorych i ich rodzin, dotycząca korzyści stosowania różnych form leczenia i pielęgnacji.

**Słowa kluczowe:** atopowe zapalenie skóry, pielęgnacja skóry atopowej, emolienty

**Abstract:** Atopic dermatitis (AD) is one of the most common inflammatory skin disease with chronic or recurrent course, accompanied by dry skin and severe itching. In recent years, the number of cases has increased considerably and it is estimated that AD affects around 10–20% of children and 1–3% of adults. Atopic dermatitis significantly reduces the quality of life of patients and their families. AD can be considered as the initial damage to the structure and function of the stratum corneum. Allowing treatment to restore proper functioning of the epidermal barrier and the regular and systematic use of emollients in the prevention and care of the skin can reduce the likelihood of atopic disease progression. With active ingredients emollients restore damaged the integrity of the epidermal barrier, reduce dryness, itching, as well as the incidence of secondary infections. Mechanisms of action of emollients to occlusion, binding and maintenance of the water in the stratum corneum, and the provision of lipid and protein components necessary to rebuild the protective layer of the skin. Emollients are often used in conjunction with topical anti-inflammatory treatment. An important component of the treatment of atopic dermatitis is psychotherapy and education of patients and their families on the benefits of the different forms of treatment and care.

**Key words:** atopic dermatitis, atopic skin care, emollients

## ***Układ immunologiczny skóry***

Skóra jako organ narażony na nieustanną ekspozycję na antygeny i czynniki środowiskowe, wymaga sprawnie działającego skórniego układu immunologicznego SIS (*skin immune system*). W latach 80. XX w. wprowadzono pojęcie SALT (*skin-associated lymphoid tissue*), które odnosi się do wyspecjalizowanych komórek układu odpornościowego w skórze. Do najważniejszych komórek SALT zalicza się: komórki dendrytyczne, keratynocyty, limfocyty T, komórki śródbłonna naczyniowego i inne (makrofagi, granulocyty, komórki tuczne, melanocyty).

Licznie występujące komórki dendrytyczne charakteryzują się różnej długości wypustkami. Większość występuje w skórze w warunkach fizjologicznych, natomiast niektóre z nich są obecne w skórze zmienionej chorobowo. Komórki dendrytyczne cechuje zdolność do wychwytu i przetwarzania antygenów w tkankach obwodowych, transport antygenów do narządów limfatycznych oraz prezentacja antygenów „naiwnym limfocytom” T [5].

Do komórek dendrytycznych należą komórki Langerhansa. Podstawową ich rolą jest udział w prezentacji antygenów limfocytom T. W efekcie prezentacji antygeny dochodzi do powstania limfocytów efektorowych, które migrując do tkanek docelowych, wywierają swoistą odpowiedź immunologiczną. Kooperacja komórek Langerhansa z limfocytami T prowadzi do ich różnicowania w kierunku Th<sub>1</sub> lub Th<sub>2</sub>.

Komórki Langerhansa stanowią około 3–8% wszystkich komórek naskórka, występują w warstwie podstawnej i kolczystej. Znajdują się również w niewielkiej ilości w skórze właściwej. W stanie równowagi fizjologicznej są to komórki niedojrzałe.

Komórki Langerhansa mają wypustki cytoplazmatyczne, które ulegają skracaniu lub wydłużaniu w przestrzeniach międzykomórkowych. Cechą charakterystyczną komórek Langerhansa są obecne w cytoplazmie ziarnistości Birbecka, wewnątrzkomórkowe struktury błonowe. W wyniku pobudzenia przez antygen komórki Langerhansa wykazują dużą aktywność metaboliczną, zawierają hydrolazy – ATP-azę i ADP-azę. Na ich powierzchni występują receptory dla fragmentu Fc IgE.

Komórki Langerhansa wykazują ekspresję receptorów dla różnych cytokin. Komórki te kontaktują się z keratynocytami za pomocą E kadheryn – cząsteczek odpowiedzialnych za przyleganie komórek nabłonkowych.

Bardzo ważną cechą komórek Langerhansa jest występowanie na ich powierzchni antygenów zgodności tkankowej – MHC klasy II (HLA-DR, -DQ, -DP) oraz MHC klasy I (HLA-A, B, C).

Ważną rolę w prezentacji antygeny odgrywają receptory CD40 na komórkach Langerhansa oraz ich ligandy CD40L na limfocytach T. Antygeny endogenne są prezentowane limfocytom T CD8+ z udziałem cząsteczek MHC klasy I, natomiast antygeny egzogenne z udziałem cząsteczek MHC klasy II. Proces ten nazywany jest prezentacją krzyżową i pełni on istotną rolę w eliminacji komórek zakażonych przez wirusy lub komórek nowotworowych [5].

Komórki Langerhansa transportują antygeny do narządów limfatycznych, gdzie następuje prezentacja antygenów limfocytom T. Efektem może być wytworzenie tolerancji lub swoistej odpowiedzi immunologicznej, przede wszystkim typu komórkowego. Komórki Langerhansa stymulują rozwój cytotoksycznych limfocytów T CD8+ i pomocniczych T CD4+ o profilu Th<sub>1</sub> jak i Th<sub>2</sub>, a także swoistych limfocytów pamięci.

Keratynocyty stanowią bardzo ważną składową czynnościową SALT. Jako pierwsze mają kontakt z drobnoustrojami chorobotwórczymi i alergenami. Keratynocyty w stanie pobudzenia wykazują zdolność wytwarzania wielu cytokin i czynników wzrostowych. Niektóre prostaglandyny, a także kwas urokainowy (UCA), produkowane przez keratynocyty, zalicza się do czynników immunosupresyjnych [5, 9, 10, 13]. UCA jako pochodna histydyny występuje w warstwie zrogowacialej naskórka w formie *trans* i jest głównym składnikiem absorbującym promieniowanie ultrafioletowe (UV). Po ekspozycji na UV zakresu B kwas urokainowy ulega izomeryzacji do formy *cis* i w tej postaci hamuje reakcję późnej nadwrażliwości w stosunku do antygenów wirusa opryszczki oraz alergenów kontaktowych. Również melanocyty wytwarzają wiele cytokin biorących udział w procesach zapalnych i immunologicznych w naskórku [13].

### ***Atopowe zapalenie skóry***

Atopia to termin oznaczający dziedziczną skłonność do rozwoju reakcji nadwrażliwości typu I, która charakteryzuje się produkcją przeciwciał IgE jako odpowiedź na występujące powszechnie antygeny. Atopia nie oznacza choroby, ale predyspozycję do występowania chorób atopowych, do których zalicza się m.in. atopowe zapalenie skóry, astmę oskrzelową, alergiczne zapalenie spojówek, a także alergiczny nieżyt nosa.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest zapalną, przewlekłą i nawrotową chorobą naskórka i skóry właściwej, której towarzyszy silny świąd oraz suchość skóry. Dermatoza ta często związana jest z innymi chorobami atopowymi – alergicznym nieżytem nosa oraz astmą. Powszechnie określa się

je mianem triady alergicznej. Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się wypryskowymi zmianami skórnymi, zlokalizowanymi najczęściej w zgięciowej powierzchni dużych stawów, karku i twarzy. W postaci ciężkiej mogą występować uogólnione zmiany skórne. Wykwitem pierwotnym jest grudka sącząca o rumieniowym podłożu, natomiast wykwity wtórne to przeczony, rozpadliny i strupy [3, 17].

Ze względu na częste występowanie postaci nietypowych, jednoznaczne rozpoznanie AZS jest trudne. Ujednolicone kryteria rozpoznawcze AZS zostały ustalone przez Hanifina i Rajkę w 1980 r. Obejmują one kryteria większe (4) i mniejsze (23).

Do kryteriów większych (głównych) należą: świąd, typowa morfologia i lokalizacja zmian, przewlekły i nawracający charakter oraz wywiad atopowy u chorego i/ lub u członków rodziny.

Najbardziej charakterystyczne kryteria mniejsze obejmują między innymi: suchość skóry, rogowacenie przymieszkowe, podwyższone stężenie IgE w surowicy, zaburzenia odporności komórkowej, wczesny początek choroby, skłonność do nieswoistych stanów zapalnych dłoni i stóp, zapalenie czerwieni wargowej, nawrotowe zapalenie spojówek, stożek rogówki, świąd podczas pocenia, nietolerancję pokarmową, wpływ czynników środowiskowych i emocjonalnych na przebieg schorzenia, biały dermografizm [8].

Zmiany skórne u tej samej osoby mają odmienną lokalizację, a nawet inny obraz kliniczny w poszczególnych etapach życia. W przebiegu choroby można wyróżnić 3 fazy (tab. 1). W fazie I, niemowlęcej, trwającej do 2. roku życia, AZS często przebiega w sposób ostry. Charakteryzuje się obecnością wysiękowych zmian grudkowo-pęcherzykowych na podłożu rumieniowym. Często dochodzi do nawarstwiania się strupów. Zmiany umiejscowione są najczęściej na policzkach i głowie, bardzo często związane są z alergią pokarmową. Wystąpienie fazy niemowlęcej niesie duże ryzyko rozwoju astmy w przyszłości. Faza II, późnego dzieciństwa, trwa od 2. do około 12. roku życia. Może być następstwem fazy niemowlęcej lub rozwijać się *de novo*. Dla tego okresu charakterystyczne są zmiany o charakterze pęcherzykowo-grudkowym z tendencją do lichenizacji, zlokalizowane najczęściej w zgięciach łokciowych i podkolanowych oraz w okolicy nadgarstków i na twarzy. Zjawisko lichenizacji polega na pogrubieniu bruzdowania i poletkowania skóry i w tym okresie związane jest najczęściej z nadwrażliwością na alergeny wziewne. W okresie późnego dzieciństwa może nastąpić rozwój alergicznego nieżyty nosa i astmy. Zjawisko takie określa się mianem marszu alergicznego. Faza III, młodzieńcza i wieku dorosłego, charakteryzuje się występowaniem symetrycznych zmian skórnych, takich jak linijne przeczony

sy i nadżerki na podłożu rumieniowym. Zmieniona chorobowo skóra wykazuje cechy lichenizacji. Zmiany zlokalizowane są głównie na szyi, twarzy (czoło, powieki, usta), w zgięciach kończyn oraz grzbietach dłoni. Podobnie jak w pozostałych fazach, zmianom towarzyszy suchość i silny świąd skóry.

Mediatorem świądu jest histamina – biogenna amina, uwalniana z komórek tłuszczowych w efekcie kontaktu z alergenem. Histamina aktywuje receptory H1, H2, H3, H4. Pobudzenie receptorów H1 powoduje zwiększenie wydzielania śluzu przez błonę śluzową, co prowadzi do kataru i łzawienia. Podrażnia także zakończenia nerwowe, czego skutkiem jest świąd, zaczerwienienie i ból. Aktywacja receptorów H1 powoduje również skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej, zwiększenie wydzielania śluzu do światła oskrzeli. Dochodzi do nadmiernego rozkurczu naczyń krwionośnych, w wyniku czego powstaje zaczerwienienie, zwiększenie przepuszczalności włósniczek, a w konsekwencji obrzęk lub bąbel pokrzywkowy.

Atopowe zapalenie skóry u dorosłych ma przewlekły charakter, w okresie wiosennym i jesiennym ulega zaostrzeniom, zaś w okresie letnim może zachodzić samoistna poprawa stanu skóry [8]. Fazy choroby zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Fazy atopowego zapalenia skóry [8]

Fazy atopowego zapalenia skóry	Charakterystyczne objawy	Lokalizacja zmian
okres niemowlęcy do 2. roku życia	świąd ostry stan zapalny obficie sączące zmiany grudkowo-wysiękowe, łatwo ulegające wtórnemu zakażeniu nadżerki, strupy włosy cienkie, matowe, łamliwe, przerzedzone naderwane płatki uszne „polakierowane” policzki	twarz i odsiebne części kończyn owłosiona skóra głowy okolica płatków usznych w ciężkich postaciach rozlane ogniska na tułowiu i pośladkach (często pieluszkowe zapalenie skóry)
okres dzieciństwa do 12. roku życia	świąd suchość skóry zmiany rumieniowo- grudkowe w typie wyprysku, przechodzące w wykwit z lichenizacją dobrze odgraniczone zmiany o charakterze pieniążkowatym	zmiany zwiastujące złuszczenie opuszek palców rąk, podeszew forma ograniczona doły łokciowe i podkolanowe twarz dosiebne części kończyn forma uogólniona wszystkie okolice ciała

okres młodzieńczy i wieku dorosłego	świad nacieki zapalne ze znaczną lichenizacją liczne przeczasy, nadżerki, krwiste strupy przewlekłe, nieostro ograniczone zmiany z przewagą lichenizacji lub rozsiane, czasami dotyczą całej skóry błyszczące płytki paznokciowe, (polakierowane paznokcie)	wszystkie okolice ciała do 30.–40. roku życia przewaga zmian w zgięciach
-------------------------------------	---	--

### ***Czynniki sprzyjające atopowemu zapaleniu skóry***

Czynniki genetyczne znacząco wpływają na etiopatogenezę AZS. Jednak mimo licznych badań, nie udało się zidentyfikować tzw. genu atopii odpowiedzialnego za atopię lub zaburzenia immunologiczne. Dotychczas poznano natomiast kilka genów odpowiedzialnych za poszczególne ogniwa łańcucha reakcji alergicznych.

Skłonność do atopii dziedziczy się wielogenowo. Częstość występowania atopowego zapalenia skóry u dzieci zdrowych rodziców wynosi 5–15%, jeśli choruje jedno z rodziców odsetek ten wzrasta do 20–40%. Jeżeli alergię stwierdza się u obojga rodziców, to ryzyko wystąpienia atopii wynosi nawet 60–80%. Na przebieg choroby mają wpływ zarówno czynniki immunologiczne – I i IV mechanizm reakcji alergicznej wg klasyfikacji Gella i Coombsa, jak i czynniki niealergiczne – IgE niezależne (u 20% chorych). Kluczową rolę w patogenezie AZS przypisuje się zaburzeniu funkcji limfocytów T. W prawidłowo funkcjonującym układzie immunologicznym, limfocyty pomocnicze – Th, różnicują się w kierunku limfocytów Th1 i Th2, na co mogą wpływać różne antygeny. Nadmierna aktywacja limfocytów Th2, w przebiegu atopowego zapalenia skóry, zaburza równowagę optymalnego działania układu odpornościowego. Konsekwencją tego jest uwalnianie przez limfocyty Th2 wielu cytokin, m.in.: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, które pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał klasy IgE. Podwyższone miano IgE stwierdza się u 80% chorych na AZS.

Istotną rolę w AZS odrywa podwyższone stężenie IgE, co skutkuje upośledzeniem chemotaksji granulocytów, natomiast obniżone stężenie immu-

noglobulin IgA i IgM powoduje zaburzenia odporności humoralnej. Jednak większe znaczenie ma tu odpowiedź komórkowa – niedobór limfocytów Th1 i produkcji IFN $\gamma$ . Powoduje to zmniejszenie liczby i aktywności komórek odpowiedzialnych za cytotoksyczność bez uprzedniej immunizacji [4]. Zmiana parametrów w funkcjonowaniu układu odpornościowego widoczna jest szczególnie w okresach zaostrzenia, w remisji natomiast dochodzi do zmniejszenia lub cofania się zmian [1].

Teoria higieniczna zakłada, że wraz ze wzrostem liczby dzieci w rodzinie, zmniejsza się częstość występowania chorób atopowych. Nadmierna higiena, zbyt często stosowana antybiotykoterapia, zaburzenie naturalnej flory jelitowej, zmniejszona stymulacja mikrobiologiczna oraz rozpowszechnienie szczepień ochronnych, może mieć znaczenie dla rozwoju alergii i atopowego zapalenia skóry [7].

Do czynników środowiskowych, które mogą przyczyniać się do rozwoju AZS zalicza się: klimat i zanieczyszczenie środowiska, obecność alergenów pokarmowych oraz alergenów wziewnych, a także czynniki psychiczne i sytuacje stresowe.

Zanieczyszczenie środowiska w dużej mierze wpływa na częstość występowania chorób alergicznych. Poprzez zaburzenia w układzie immunologicznym następuje osłabienie naturalnych mechanizmów obronnych, a to prowadzi do szybszego przenikania alergenów do organizmu. Warunki klimatyczne – wilgotność powietrza, temperatura i nasłonecznienie, bezpośrednio wpływają na barierę skórno-naskórkową. Uważa się, że najkorzystniejszy dla atopików jest klimat nadmorski. Dysfunkcja bariery naskórkowej, spowodowanej głównie zmniejszeniem ilości ceramidów, zwłaszcza typu I i III, w warstwie rogowej naskórka oraz podwyższone stężenie kwasu linolenowego, a także obniżony stężenie jego metabolitów w surowicy krwi, prowadzą do zwiększenia przeznaskórkowej utraty wody oraz ułatwia wnikanie alergenów środowiskowych i rozwój alergicznej reakcji zapalnej [6].

Alergeny pokarmowe odgrywają szczególnie ważną rolę w patogenezie postaci niemowlęcej AZS. U małych dzieci przepuszczalność nabłonka jelitowego jest większa, a układ pokarmowy nie w pełni dojrzały. Obecność przeciwciał IgE na komórkach nabłonkowych jelita poprzedzona jest wzmożonym przenikaniem antygenów (głównie białek) przez barierę jelit. Białka antygenowe wchłonięte drogą jelitową mogą spowodować zapoczątkowanie lub spotęgowanie odpowiedzi immunologicznej w skórze. Do alergenów najczęściej uczulających dzieci zalicza się białka mleka krowiego, jaj, orzeszków ziemnych, ryb, soi i pszenicy. Alergię pokarmową stwierdza się u około 25–50% chorych do 3. roku życia. Nadwrażliwość na alergeny wziewne staje

się coraz częstsza po ukończeniu 3. roku życia. Do najczęściej uczulających alergenów należą roztocza kurzu domowego, pyłki roślin wiatropylnych, pleśnie, drożdżaki, grzyby oraz alergeny pochodzenia zwierzęcego (sierść, naskórek, wydzieliny i wydaliny).

Częstość występowania nadwrażliwości na alergeny wziewne u atopików wynosi 50–90%. Alergeny wiązane są przez komórki Langerhansa, które wydzielając liczne cytokiny stymulują limfocyty do syntezy IL-4, co sprzyja powstawaniu IgE.

Zaburzenia immunologiczne oraz zaburzona funkcja bariery naskórkowej u chorych z atopowym zapaleniem skóry powodują wzrost zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych zarówno skóry, jak i innych narządów. Chorzy z AZS częściej zapadają na infekcje układu oddechowego, częściej cierpią także na dolegliwości jelitowo-brzuszne [17]. Superantygeny bakteryjne lub wirusowe to substancje białkowe charakteryzujące się znacznie większą, od zwykłych antygenów, zdolnością do aktywacji limfocytów T (około 20–30 % więcej aktywowanych limfocytów). Do superantygenów należą m.in.: enterotoksyny gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*), paciorkowca beta-hemolizującego (*Streptococcus pyogenes*), wirusa opryszczki (*Herpes simplex*), a także drożdżaków z grupy *Candida* [1].

## **Profilaktyka AZS**

W ramach profilaktyki AZS stosowane są pojęcia: profilaktyka pierwotna, wtórna i dodatkowa. Do profilaktyki pierwotnej zalicza się karmienie piersią do 6. miesiąca życia, wprowadzanie pokarmów stałych dopiero po 6. miesiącu życia. Zaleca się unikanie żywności zawierającej konserwanty. Bardzo ważnym zagadnieniem jest niepalenie w ciąży i przy dziecku, a także ograniczenie częstej ekspozycji na alergeny wziewne, zwłaszcza roztocza kurzu.

Profilaktyka wtórna obejmuje odpowiednią pielęgnację skóry zmienionej chorobowo, eliminację alergenów wywołujących reakcje alergiczne, w miarę możliwości unikanie czynników drażniących oraz poradnictwo zawodowe, w celu uniknięcia kontaktu w pracy z czynnikami mogącymi wywoływać podrażnienia.

Profilaktyka dodatkowa to zażywanie leków przeciwhistaminowych, immunoterapia swoista w celu zapobiegania rozwojowi objawów ze strony innych narządów. Bardzo ważne, zarówno dla chorego, jak i jego rodziny, jest korzystanie z poradnictwa psychologicznego oraz uczestnictwo w zajęciach szkoły atopii [2, 8, 12].

## ***Pielęgnacja skóry atopowej***

Charakterystyczną cechą skóry atopowej jest jej suchość, związana z defektem funkcjonowania bariery skórnej oraz ze zwiększoną przesnaskórkową utratą wody (TEWL). Dodatkowo występuje intensywny świąd i stan zapalny skóry. Podstawowym elementem pielęgnacji skóry atopowej jest systematyczne i regularne nawilżanie i natłuszczenie skóry. Odpowiednia pielęgnacja skóry atopowej ma na celu poprawę funkcjonowania bariery naskórkowej [14]. Właściwe zabiegi pielęgnacyjne są podstawą leczenia AZS zarówno w fazie zaostrzenia jak i w trakcie remisji zmian skórnych.

Preparaty nawilżające i natłuszczające skórę określa się mianem emolientów. Emolientami nazywa się preparaty do stosowania zewnętrznego, o właściwościach nawilżających i natłuszczających, których zadaniem jest odbudowa uszkodzonej bariery naskórkowej i przywrócenie jej funkcji. Emolienty powinny być stosowane przynajmniej dwa–trzy razy dziennie, a w zależności od stanu klinicznego częściej, ponieważ czas ich działania wynosi maksymalnie 6 godzin [18].

Emolienty stanowią mieszaninę składników hydrofobowych i hydrofilowych w postaci emulsji: olej w wodzie (O/W) lub woda w oleju (W/O). Tego typu podłoża wymagają zastosowania emulgatorów. Tradycyjne emulgatory mogą powodować podrażnienia skóry i odwodnienie naskórka, dlatego też w preparatach do pielęgnacji skóry atopowej stosuje się często bezemulgatorowy system lipidowy – Emulfree®P. Pozwala on na zmieszanie fazy wodnej z olejową bez użycia tradycyjnych emulgatorów. Preparaty emolientowe mogą występować w postaci emulsji lub płynu do kąpieli, kremu, lotionu czy maści. Dobór odpowiedniej formy kosmetyku zależy od stanu klinicznego skóry oraz od indywidualnych preferencji.

## ***Mechanizmy działania emolientów***

Składniki emolientów mają właściwości okluzyjne, czyli powodują powstawanie na powierzchni naskórka warstwy chroniącej przed nadmiernym parowaniem wody. Zmniejsza się znacznie przesnaskórkowa utrata wody (TEWL), zgodnie z prawami dyfuzji woda migruje do korneocytów, zwiększa się ich objętość i turgor, a co za tym idzie, zmniejszeniu ulegają przestrzenie międzykomórkowe. Powoduje to uszczelnienie bariery naskórkowej.

Do substancji o właściwościach okluzyjnych zalicza się: wazelinę, oleje mineralne, parafinę, woski – głównie lanolinę, substancję pochodzenia zwier-

rzęcego oraz wosk carnauba – produkt roślinny, sterole, fosfolipidy, alkohole wielowodorowe (glikol propylenowy), kwasy tłuszczowe (stearynowy, lanolinowy), alkohole tłuszczowe (lanolinowy, stearynowy, cetylowy).

Kolejnym mechanizmem odbudowy bariery ochronnej naskórka jest wnikanie cząsteczek wody z głębszych warstw naskórka, wiązanie jej i utrzymanie w warstwie rogowej. Do substancji działających w ten sposób należą humektanty – substancje higroskopijne, które wchodzi w skład preparatów emolientowych. Jednym z najbardziej skutecznych humektantów jest gliceryna (glicerol), stosowana w stężeniu od 2 do 10%. Do substancji o właściwościach humektantów należą także: mocznik, kwas hialuronowy, mleczany, sorbitol, glikol propylenowy, hydroksykwasy (kwas mlekowy, glikolowy).

Wiele z tych substancji wchodzi w skład naturalnego czynnika nawilżającego (NMF). Humektanty mają zdolność ściągania wody do najbardziej powierzchniowych warstw naskórka, co może powodować wzmożoną utratę wody i dlatego w preparatach emolientowych powinny być stosowane razem z substancjami o właściwościach okluzyjnych. Ponadto humektanty wpływają korzystnie na sam preparat, zapobiegając jego wysychaniu [11, 18].

Odbudowa bariery naskórkowej odbywa się poprzez rekonstrukcję międzykomórkowych lipidów naskórka. Umożliwiają to triacyloglicerole, ceramidy, cholesterol, woski, a także biooleje zawierające niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT).

Do NNKT należą kwas linolowy i linolenowy, które są prekursorami ceramidów syntetyzowanych w naskórku. Cennym składnikiem jest kwas  $\gamma$ -linolenowy obecny w oleju z nasion wiesiolka i ogórecznika lekarskiego. W skład kosmetyków dla skóry atopowej wchodzi również oleje z kielków pszenicy, migdałów, awokado, jojoby czy orzechów makadamii. NNKT w nich obecne przywracają równowagę kwasowo-wodno-lipidową w skórze, przyspieszają regenerację naskórka oraz ułatwiają przyswajanie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Suchość skóry u chorych z AZS zależy od regulacji stanu nadmiernego przylegania korneocytów i niedostatecznego złuszczenia warstwy rogowej. Do substancji ułatwiających degradację korneodesmosomów należą  $\alpha$ -hydroksykwasy, zwłaszcza kwas laktobionowy, który wykazuje jednocześnie właściwości higroskopijne. Ponadto jest bardzo dobrze tolerowany przez chorych.

Preparaty emolientowe mają właściwości przeciwzapalne, głównie w wyniku pośredniego efektu naprawy bariery naskórkowej, co powoduje zmniejszenie penetracji czynników drażniących i alergizujących. Składnikami przeciwzapalnymi są m.in.: kwas glicyryzynowy, alantoina i D-pantenol.

Właściwości przeciwświądowe emolienty zawdzięczają kamforze i mentolowi oraz odparowywaniu wody z preparatu, co daje efekt chłodzenia.

Dzięki zawartości filtrów przeciwsłonecznych i składników dodatkowych, takich jak: kolagen, kwas hialuronowy, retinol, witaminy o działaniu antyoksydacyjnym, emolienty pełnią również rolę preparatów przeciwstarzeniowych. Podstawowe efekty wraz z mechanizmami działania zawarte zostały w tabeli 2.

Tabela 2. Efekty działania preparatów emolientowych [16]

<b>Efekt działania</b>	<b>Mechanizmy działania</b>
nawilżający	okluzja – tworzenie warstwy ochronnej, tzw. filmu wnikanie cząsteczek wody do naskórka wiązanie wody w naskórku
odbudowa uszkodzonej bariery naskórkowej	poprawa nawilżenia dostarczanie brakujących w naskórku składników, głównie lipidów; poprawa nawilżenia; ochrona przed nadmiernym odparowywaniem wody
przeciwzapalny	spadek produkcji cytokin prozapalnych normalizacja pH skóry regulacja aktywności enzymów naskórkowych zmniejszenie stopnia penetracji czynników drażniących i alergizujących
przeciwświądowy	redukcja suchości skóry redukcja stanu zapalnego znieczulanie miejscowe efekt chłodzący, np. mentol
antymitotyczny	regulacja procesu różnicowania naskórka regulacja procesu odnowy i złuszczenia
poprawa wyglądu skóry	zwiększenie elastyczności poprawa nawilżenia efekt keratolityczny
przeciwstarzeniowy	składniki przeciwstarzeniowe: hydroksykwas, retinol, kolagen, witaminy poprawa nawilżenia poprawa jędrności filtry przeciwsłoneczne

### ***Objawy niepożądane przy stosowaniu emolientów***

Ze względu na częste podrażnienia skóry atopowej również stosowanie preparatów emolientowych może wywołać nietolerancję na składniki w nich zawarte. Najczęstsze objawy niepożądane to rumień, piecze-

nie, zmiany wypryskowe lub zaostrzenie przebiegu atopowego zapalenia skóry. Do składników najczęściej drażniących należą glikol propylenowy, emulgatory i detergenty, dodatki zapachowe i koloryzujące, a także konserwanty. Przyczyną nietolerancji może być również wazelina i lanolina. W produktach typowo kosmetycznych uczulac mogą witamina C, retinol czy hydroksykwasy.

Objawem niepożądanym przy stosowaniu preparatów emolientowych jest wystąpienie alergii kontaktowej na składniki emolientu. Konserwanty, substancje zapachowe, emulgatory, substancje pochodzenia roślinnego oraz lanolina są najczęstszymi alergenami kontaktowymi [16].

## Bibliografia

1. Adamek-Guzik T., Guzik T., Czerniawska-Mysik G., Pryjma J., Znaczenie obniżonej odporności na infekcje w patogenezie atopowego zapalenia skóry. Rola *Staphylococcus aureus*, *Alerg Ast Immunol* 2001, 6 (4): 169–179.
2. Arndt J., Smith N., Tausk F., Stres a atopowe zapalenie skóry, *Dermatol po Dypl* 2010, 1 (2): 9–16.
3. Bieber T., Atopowe zapalenie skóry, *Dermatol po Dypl Tom I*. 2010, 4(5), 17–28.
4. Caubet J.-C., Eigenmann P. Czynniki alergiczne w atopowym zapaleniu skóry. *Dermatol po Dypl* 2011, 1(8), 21–33.
5. Chomiczewska D., Trznadel-Budźko E., Kaczorowska A., Rotsztejn H., Znaczenie komórek Langerhansa w układzie immunologicznym skóry, *Pol Merk Lek* 2009, 26: 173–177.
6. Czarnecka-Operacz M., Silny W., Atopowe zapalenie skóry – aktualny stan wiedzy, *Post Dermatol i Alerg* 2002, 3: 152–160.
7. Frankowska J., Trznadel-Budźko E., Rotsztejn H., Atopowe zapalenie skóry w praktyce lekarza rodzinnego, *Dermatol Klin* 2009, 11 (3): 171–174.
8. Gliński W., Kuszeński J., Silny W., Kurzawa R., Czarnecka-Operacz M., Baran E., Szepietowski J., Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii, *Post Dermatol i Alerg* 2004, 6: 265–273.
9. Jakubisiak M., Gołąb J., Prezentacja antygenów limfocytom T, PWN, Warszawa 2007.
10. Jakubisiak M., Lasek W., Stokłosa T., *Immunologia*, PWN, Warszawa 2009.
11. Kacalak-Rzepka A., Bielecka-Grzela S., Klimowicz A. et al., Sucha skóra jako problem dermatologiczny i kosmetyczny, *R Pom AM* 2008, 54, 3: 54–57.
12. Kmieć M.L., Broniarczyk-Dyła G., Aspekty psychologiczne związane z atopowym zapaleniem skóry, *Dermatol Klin* 2009, 11 (4): 233–240.
13. Majewski S., Układ odpornościowy skóry, *Alergia* 2003: 45–48.

14. Nowicki R., Co nowego w leczeniu atopowego zapalenia skóry, *Post Dermatol i Alerg* 2009, 5: 350–353
15. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Gliński W., Samochodzki Z., Jenerowicz D., Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, *Post Dermatol i Alerg* 2010, 27, 5: 365–383.
16. Szepietowski J., Kaszuba A., Adamski Z., Placek W., Salomon J., Emolienty w leczeniu schorzeń dermatologicznych: stanowisko grupy ekspertów, *Dermatol Klin* 2011, 13 (4): 209–214.
17. Wanat-Krzak M., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego, *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11 (1): 11–21.
18. Wojnowska D., Chodorkowska D., Juskiewicz-Borowiec M., Sucha skóra – patogeneza, klinika i leczenie, *Post Dermatol i Alerg* 2003, 2: 98–105.

**Magdalena Jurzak, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz**

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

## ***Bezpieczne stosowanie współczesnych kosmetyków***

Streszczenie: Skóra składa się z wielu warstw i wiele typów komórek, pełniąc ważne dla organizmu funkcje. Prawidłowa budowa i funkcjonowanie poszczególnych warstw skóry warunkuje prawidłowe funkcjonowanie i wygląd skóry jako narządu. Rosnące zapotrzebowanie rynku na produkty kosmetyczne wyznacza kierunek rozwoju bardzo dynamicznej dziedziny, jaką jest kosmetologia. Badania wprowadzanych na rynek nowych składników aktywnych zawartych w kosmetykach, wymagają potwierdzenia nie tylko skuteczności działania danej substancji czynnej, możliwości różnokierunkowego zastosowania ale również określenia natychmiastowych i długotrwałych skutków oraz działań niepożądanych. Ocena bezpieczeństwa zarówno pojedynczych składników czynnych kosmetyków, ich kompleksów, jak i gotowego produktu – kosmetyku obejmuje badania *in vitro*, badania *ex vivo* oraz badania *in vivo*. Wielokierunkowe badania zarówno pojedynczych składników czynnych kosmetyków, ich kompleksów, a także gotowych produktów kosmetycznych prowadzone z zastosowaniem nowoczesnych technologii: analizy ekspresji genów (transkryptomiki), genomiki, proteomiki czy metabolomiki mogą dać solidne podstawy naukowe nie tylko dla poszukiwania nowych składników czynnych kosmetyków, badań ich bezpieczeństwa, ale mogą przyczynić się także do zrozumienia mechanizmów prowadzących do wystąpienia wielu chorób skóry o niejasnej dotychczas etiopatogenezie (np. łuszczyca).

**Słowa kluczowe:** bezpieczeństwo kosmetyków, hodowle komórek *in vitro*, testy alternatywne

Abstract: Skin consists of multiple layers and multiple cell types, performing the important functions of the body. Proper structure and functioning of the various layers of the skin condition for the proper functioning and appearance of the skin as an organ. The growing demand for cosmetic products paves the way for a very dynamic field, which is cosmetology. The study placed on the market for new active ingredients contained in cosmetics, subject to confirmation not only the effectiveness of the active substance, the possibility various use but also determine the immediate and long-term effects and side effects. Safety assessment of both the single active ingredients of cosmetics, their complexes, and the finished product - the cosmetic covers the study *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies. Multidirectional testing of both individual active ingredients of cosmetics, their complexes, and finished cosmetic products carried out with the use of modern technology to the analysis of gene expression (transcriptomics), genomics, proteomics and metabolomics can provide a sound scientific basis not only for the search for new active ingredients of cosmetics, studies of security, but can also contribute to the understanding of the mechanisms leading to the occurrence of many diseases of the skin of unknown etiology previously (eg, psoriasis).

**Key words:** safety of cosmetics, *in vitro* cell cultures, alternative tests

## ***Wprowadzenie***

Współczesny rynek kosmetyczny ma bardzo bogatą ofertę produktów. Mnogość firm i preparatów, zarówno polskich, jak i zagranicznych sprawia, że klient ma możliwość wyboru kosmetyku, który spełni wszystkie jego oczekiwania. Specjaliści od marketingu i reklamy dbają o wizerunek firmy, aby zachęcić do kupna właśnie ich produktów, natomiast producenci w oparciu o laboratoria badawcze dbają o nowatorskie rozwiązania technologiczne, modyfikację istniejących składników czynnych kosmetyków lub/i pozyskanie unikatowych, nowych składników. Współczesny przemysł kosmetyczny rozwija się bardzo szybko i prężnie. Specjaliści z różnych dziedzin (dermatolodzy, biolodzy, chemicy, farmaceuci, biotechnolodzy) współpracują w dużych koncernach, aby uzyskać produkty, które pozwolą skórze jak najdłużej zachować młody i zdrowy wygląd. Tylko ciągły rozwój tych dziedzin pozwala na nowe odkrycia.

Badania kosmetyków należą do obowiązkowych elementów produkcji. Wyniki badań mają pośredni wpływ na zdrowie konsumentów, szczególnie jeśli dotyczą nowych składników czy kompleksów substancji aktywnych. Kwestię tę reguluje szereg przepisów i rozporządzeń prawnych. Producent musi spełnić określone przepisami wymogi, zanim kosmetyk zostanie dopuszczony do sprzedaży. Ponadto przepisy unijne nakazują producentom dokumentowanie badaniami skuteczności i bezpieczeństwa działania produktów.

Wprowadzenie do badań hodowli komórkowych jest dużym osiągnięciem kosmologii, jednak pozostaje wątpliwość, czy badania te obejmują wszystkie problemy związane z zastosowaniem kosmetyku. Otwartym zagadnieniem jest również przenikanie substancji aktywnych z kosmetyku do skóry. Na proces ten ma wpływ wiele czynników i trudno je wszystkie uwzględnić w badaniach, a są one niezwykle istotne, decydują bowiem o przydatności takich badań i ich celowości. Od ich wyników zależy, czy testowane związki znajdą zastosowanie w kosmetykach, które nie mogą działać szkodliwie na ludzkie zdrowie. Celem stosowania kosmetyków jest przecież utrzymywanie w czystości, pielęgnowanie, ochrona, perfumowanie czy upiększanie ciała.

Ważną kwestią staje się więc nie tylko receptura produktów kosmetycznych, ale i znajomość budowy ludzkiej skóry. Skóra jest podstawowym narządem, z którym pracują kosmetyczki, kosmetolodzy, dermatolodzy, specjaliści opracowujący receptury kosmetyczne. Znajomość budowy skóry i podstawowych mechanizmów jej funkcjonowania ułatwia nie tylko wybór odpowiednich kosmetyków w celu pielęgnacji czy upiększania, ale także za-

stosowanie odpowiednich produktów kosmetycznych wspomagających leczenie niektórych dermatoz.

## ***Budowa skóry***

Skóra człowieka pełni wiele funkcji fizjologicznych. Wśród najważniejszych wymienia się udział w integracji ze środowiskiem zewnętrznym i ochronę narządów wewnętrznych przed działaniem szkodliwych czynników środowiskowych. Ponadto skóra bierze czynny udział w termoregulacji, przemianie materii, procesach wydzielniczych, resorpcji oraz gospodarce wodno-elektrolitowej. Zarówno proste mechanizmy obronne, takie jak swoista struktura warstwy rogowej, obecność płaszcza wodno-lipidowego, kwaśnego pH skóry czy właściwe jej nawilżenie, jak i procesy immunologiczne, angażujące skórny układ odpornościowy SIS (*skin immune system*), stanowią sprawny element systemu kontroli odpornościowej człowieka. Skóra odgrywa zatem istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu [2, 11, 25, 26, 27].

Skóra zbudowana jest z trzech warstw: naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. Naskórek nie ma naczyń krwionośnych i limfatycznych. W skórze właściwej i tkance podskórnej rozmieszczone są przydatki skóry – mieszki włosowe, gruczoły potowe ekrynowe i apokrynowe, gruczoły łojowe oraz naczynia krwionośne, limfatyczne i zakończenia nerwowe. Każda z warstw skóry pełni określone funkcje biologiczne, warunkując prawidłowe funkcjonowanie skóry jako narządu [5, 7, 13].

Naskórek jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym, tworzącym najbardziej zewnętrzną warstwę skóry. W skład naskórka wchodzi warstwy: podstawna, kolczysta, ziarnista i zrogowaciała. Głównymi komórkami naskórka są keratynocyty (stanowiące 90–95% wszystkich komórek naskórka), które w różnych warstwach naskórka różnią się zaawansowaniem procesu keratynizacji [26]. Keratynizacja (rogowacenie) to genetycznie zaprogramowany, ściśle regulowany proces, obejmujący wiele morfologicznych i metabolicznych zmian w keratynocytach, tj. proliferację, dyferencjację, migrację i apoptozę.

Końcowym etapem keratynizacji naskórka jest wytworzenie martwego keratynocytu warstwy zrogowaciałej (tzw. korneocytu), charakteryzującego się specyficzną budową błony komórkowej (koperty korneocytu) składającej się z warstwy wewnętrznej białkowej (białka inwolukryna i lorikryna) oraz zewnętrznej warstwy lipidowej. Podczas keratynizacji zachodzi biosynteza cytokeratyn, charakterystycznych dla każdej z warstw naskórka, zapewniająca-

cych nie tylko wytrzymałość mechaniczną, odporność na czynniki chemiczne, ale także wiązanie wody przez korneocyty. Ponadto korneocyty zawierają w cytoplazmie naturalny czynnik nawilżający NMF, powstający podczas keratynizacji z białka profilagryny. Korneocyty warstwy zrogowaciałej spojone są ze sobą lipidowym cementem międzykomórkowym, którego składniki (głównie ceramidy i steroidy) powstają z prekursorów podczas enzymatycznych przekształceń w przestrzeni pozakomórkowej w czasie rogowacenia. Kontrolowana enzymatyczna degradacja korneodesmosomów umożliwia fizjologiczne złuszczenie martwych korneocytów warstwy zrogowaciałej. Prawidłowy proces keratynizacji (ortokeratoza) zapewnia prawidłową budowę warstwy zrogowaciałej naskórka, a tym samym ochronę przed nadmierną przesuszającą utratą wody (TEWL) oraz wnikaniem do organizmu m.in. różnych związków chemicznych [5, 13, 15, 26].

Oprócz komórek nabłonkowych – keratynocytów, w skład naskórka wchodzi także komórki Langerhansa, odpowiedzialne za reakcje immunologiczne, melanocyty (komórki barwnikowe) oraz komórki neuroendokrynowe Merkla [26]. Naskórek spoczywa na błonie podstawnej, która oddziela go od skóry właściwej. Skóra właściwa, wypuklając się do naskórka, tworzy brodawki skóry, zaś naskórek, wypuklając się do skóry właściwej, tworzy soпле naskórkowe, zaś przebieg granicy skórno-naskórkowej jest falisty. W skórze właściwej wyróżnia się warstwę brodawkową, zlokalizowaną bezpośrednio pod naskórkiem, składającą się z rozmieszczonych w nieuporządkowany sposób włókien kolagenowych głównie typu III. Warstwa siateczkowata skóry właściwej zbudowana z grubych włókien kolagenowych, głównie typu I ułożonych równolegle do powierzchni skóry. Białka kolagenowe, elastyna tworząca włókna sprężyste oraz glikozoaminoglikany (kwas hialuronowy) i proteoglikany (głównie siarczany heparanu i siarczany dermatanu), stanowią macierz pozakomórkową tkanki łącznej skóry właściwej, w której zakotwiczone są komórki głównie fibroblasty [2].

Tkanka tłuszczowa, wchodząca w skład tkanki podskórnej wraz ze szkieletem chrzęstno-kostnym nadaje zewnętrzny kształt powłokom skórnym. Tkanka podskórna łączy skórę właściwą z głębiej położonymi strukturami (powięziami, ścięgnami, mięśniami i kośćmi), amortyzuje bodźce mechaniczne, stanowi warstwę termoizolacyjną. Triacyloglicerole wypełniające adipocyty stanowią rezerwę energetyczną ustroju, komórki tłuszczowe syntezują estrogeny, a ściany komór tłuszczowych tworzą rusztowanie wzdłuż, którego ku powierzchni biegną naczynia krwionośne i nerwy [5, 7, 13].

Prawidłowa budowa i funkcjonowanie poszczególnych warstw skóry warunkuje prawidłowe funkcjonowanie i wygląd skóry jako narządu. Cechami

zdrowej skóry są: gładkość wynikająca z prawidłowo zbudowanej warstwy zrogowaciałej naskórka (keratynocyty), sprężystość wynikająca z prawidłowego funkcjonowania fibroblastów, układu włókien kolagenowych i elastynowych zanurzonych w macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej skóry właściwej. Równomierne zabarwienie skóry wynika z właściwego funkcjonowania melanocytów, komórek produkujących melaninę. Napięcie skóry zależy nie tylko od uwodnienia skóry właściwej, ale także od prawidłowej budowy komórek warstwy zrogowaciałej i właściwym składem ich otoczenia (NMF, cement międzykomórkowy) [7, 13, 26]. Zdrowa skóra jest wolna od uszkodzeń związanych z nieprawidłową pielęgnacją czy złym wpływem środowiska, dobrze toleruje zmiany temperatury i wilgotności otoczenia, prawidłowo reaguje na większość produktów pielęgnacyjnych [2]. Nieprawidłowa pielęgnacja powoduje nadmierne wysuszenie skóry, zaburzenia wydzielania łoju (skóra przetłuszczona lub odtłuszczona). Coraz częściej występuje także problem skóry/cery wrażliwej będącej często efektem stosowania niewłaściwych kosmetyków [26]. Każdy człowiek stosuje kosmetyki, często różnych kategorii, bez względu na wiek, rodzaj skóry/cery (normalna, sucha, tłusta, mieszana) czy stan skóry/cery (odwodniona, naczyniowa, dojrzała, wrażliwa, alergiczna) [21].

Kosmetykiem jest każda substancja lub preparat przeznaczone do zewnętrznego kontaktu z ciałem człowieka: skórą, włosami, wargami, paznokciami, zewnętrznymi narządami płciowymi, zębami i błonami śluzowymi jamy ustnej, których wyłącznym lub podstawowym celem jest utrzymanie ich w czystości, pielęgnowanie, ochrona, perfumowanie, zmiana wyglądu ciała lub ulepszenie jego zapachu [40].

Współczesne kosmetyki zawierają najczęściej kompleksy substancji współdziałających ze sobą pod względem właściwości fizycznych i chemicznych, zapewniając efektywność działania. Jako składniki czynne kosmetyków stosuje się witaminy, lipidy, substancje nawilżające, substancje czynne/wyciągi roślinne, jony metali, substancje złuszczone (alfahydroksykwas AHA, betahydroksykwas BHA, polihydroksykwas PHA), peptydy (sygnalowe, transportujące, hamujące neuroprzekaźniki), przeciwutleniacze, czynniki wzrostu (roślinne cytokiny), substancje chroniące przed słońcem, środki przeciw zmarszczkom [21, 28].

Podstawowym składnikiem każdego kosmetyku jest podłoże (baza), warunkująca formę fizykochemiczną podłoża, tj. pastę, roztwór, hydrożel, emulsję O/W (olej w wodzie), emulsję W/O (woda w oleju), lipożel. Substancje czynne (witaminy, lipidy itp.) oraz inne dodatki, m.in. środki konserwujące, ściągające, kompleksujące, koemulgatory, kwasy i zasady, środki

promieniochronne (filtry przeciwsłoneczne), barwiące, zapachowe – stanowią często o przeznaczeniu kosmetyku [6, 24].

Ostateczny efekt działania kosmetyku po aplikacji miejscowo na skórę uwarunkowany jest aktywnością związku czynnego w stosunku do receptorów lub jego zdolnością reagowania na poziomie molekularnym, ale przede wszystkim kinetyką wnikania i dystrybucji w skórze, warunkującą uzyskanie określonego stężenia składnika czynnego wywierającego pożądaną efekt biologiczny w obszarze docelowym. Powierzchnia skóry, warstwa rogowa naskórka, żywe warstwy naskórka i skóry właściwej są głównymi miejscami działania kosmetyków. Większość substancji aktywnych zawartych w kosmetykach ochronnych i pielęgnacyjnych nie powinna penetrować głębiej niż do warstwy zrogowaciałej naskórka [6, 38].

Środki przeciw zmarszczkom [21] to najbardziej zróżnicowana pod względem substancji czynnych kategoria kosmetyków [11, 26, 28].

Różnorodność substancji czynnych kosmetyków przeciwmarszczkowych, przeznaczonych do pielęgnacji skóry/cery dojrzałej, zdolnych do optymalnej regulacji funkcji biologicznych skóry ma na celu rewitalizację skóry. Rewitalizacja kosmetyczna osiągnięta jest poprzez stymulację odnowy naskórka, poprawę napięcia, elastyczności kolorytu skóry przez zastosowanie w kosmetykach składników biologicznie czynnych [4].

Do nowoczesnych składników aktywnych w kosmetykach rewitalizujących, regenerujących i przeciwmarszczkowych należą peptydy. Niskocząsteczkowe peptydy stosowane w kosmetykach wykazują różny mechanizm działania oraz wpływ na skórę. Zalicza się do nich peptydy sygnałowe, peptydy transportujące oraz peptydowe inhibitory neurotransmiterów [11]. Według producentów peptydy sygnałowe to najczęściej fragmenty kolagenu lub elastyny, które dostarczane do żywych warstw skóry stanowią sygnał do biosyntezy nowych składników macierzy pozakomórkowej, w szczególności białek kolagenowych, glikozaminoglikanów, proteoglikanów oraz glikoprotein niekolagenowych (elastyna, fibronektyna). Efektem zwiększenia biosyntezy składników ECM skóry właściwej jest poprawa napięcia i jędrności skóry [12, 17].

Najczęściej stosowanymi w kosmetykach peptydami sygnałowymi są niskocząsteczkowe peptydy otrzymywane syntetycznie i biotechnologicznie, m.in.: tripeptyd-1, tripeptyd-3/5, tripeptyd-10, tetrapeptyd-9, tetrapeptyd-11, pentapeptyd-4/3, heksapeptyd-11 [4].

Peptydy wpływające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, według producentów osłabiają skurcz mięśni mimicznych twarzy i zmniejszają zmarszczki mimiczne. Ich mechanizmy działania są różnorodne, jednak

w efekcie zmniejszają ilość acetylocholinę w szczelinie synaptycznej synaps nerwowo-mięśniowych. Do najczęściej stosowanych w kosmetykach peptydów hamujących przekazanie nerwowo-mięśniowe zalicza się niskocząsteczkowe peptydy, m.in.: acetylo-heksapeptyd-3 (SNAP-6, INCI: Acetyl Hexapeptide-8, Argirelina), oktapeptyd (SNAP-8, INCI: Acetyl Octapeptide-3), pentapeptyd-3 (INCI: Pentapeptide-3, Leuphasyl) [10, 12, 16, 17].

Peptydy transportujące, ze względu na swoją budowę strukturalną i przestrzenną, wykazują zdolność do wiązania innych substancji, m.in. zwiększając ich rozpuszczalność, trwałość, biodostępność. Najczęściej stosowanymi są di-, tri- i tetra peptydy, o dobrej rozpuszczalności w wodzie. Głównymi związkami transportowanymi przez peptydy są jony metali ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ). Miedź jest mikroelementem niezbędnym do prawidłowego przebiegu procesów fizjologicznych. Miedź chodzi w skład wielu metaloenzymów, pełniących istotną rolę podczas procesów fizjologicznych w obrębie skóry [22]. Do najbardziej znanych peptydów transportujących jony miedzi stosowanych w kosmetyce należą: tripeptyd glicylo-histydyl-lizyna (GHK) oraz tripeptyd glicylo-glicylo-histydyna (GGH) [9, 36, 37, 41]. Aby zwiększyć efektywność przenikania tych cząsteczek przez warstwę rogową naskórka, do cząsteczek tych dołączane są reszty kwasów tłuszczowych najczęściej palmitolowa (PAL-GHK) [18, 38].

Kolejnymi nowocześniejszymi substancjami czynnymi stosowanymi w kosmetykach są rekombinowane cząsteczki białkowe, oligopeptydy i polipeptydy, otrzymywane biotechnologicznie, które stanowią grupę około 20 biologicznie aktywnych cząsteczek. Większość z nich posiada w różnym stopniu homologiczną sekwencję aminokwasów do naturalnych ludzkich cytokin i czynników wzrostu. Stosowane są w kosmetykach regenerujących i rewitalizujących (środki przeciwzmarszczkowe). Ich mechanizm działania wykazuje podobieństwo do procesów reparacyjnych zachodzących podczas uszkodzenia skóry z udziałem czynników wzrostu, głównie naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), transformującego czynnika wzrostu typu  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) [11].

Zarówno składniki biologicznie czynne kosmetyków, jak i same kosmetyki powinny znacząco poprawiać wygląd skóry (m.in. nawilżenie, elastyczność, sprężystość, koloryt), ale przede wszystkim nie wywoływać efektów ubocznych, zarówno wczesnych (podrażnienie, alergia, fototoksyczność), jak i odległych (fotokancerogenność, fotoalergia) [1, 3, 32, 33, 34].

Ocena bezpieczeństwa pojedynczych składników czynnych kosmetyków i gotowego produktu – kosmetyku obejmuje badania *in vitro*, badania *ex vivo* oraz badania *in vivo* [26].

Badania *in vitro* możliwe są dzięki wykorzystaniu dwuwymiarowych jednorodnych hodowli komórek izolowanych ze skóry ludzkiej (keratynocyty, fibroblasty, melanocyty, komórki Langerhansa), linii komórkowych uzyskanych poprzez m.in. modyfikację genetyczną komórek, immortalizację komórek czy dzięki wykorzystaniu kokultur różnych typów komórek (keratynocyty z melanocytami, keratynocyty z komórkami układu odpornościowego). Hodowle dwuwymiarowe *in vitro* umożliwiają badanie wpływu ksenobiotyków na zmiany ekspresji genów, zmiany aktywności enzymów komórkowych pod wpływem ksenobiotyków, badanie zmian ilości uwalnianych przez komórki cytokin i czynników wzrostu oraz określenie optymalnych dla komórek skóry stężeń ksenobiotyków, które mają być zawarte w kosmetyku. Hodowle dwuwymiarowe komórek skóry *in vitro* to najbardziej uproszczony model tkanek budujących skórę, umożliwiający badanie morfologii i metabolizmu komórek na poziomie molekularnym, jednakże nieodzwierciedlający zależności między warstwami komórek czy całymi warstwami skóry i niepozwalający na powierzchniowe nakładanie substancji (aplikacja kosmetyku na skórę) [14].

Trójwymiarowe hodowle komórek skóry 3D: ekwiwalent naskórka, skóry właściwej oraz ekwiwalent pełnej grubości skóry, umożliwiają badanie bariery warstwy rogowej naskórka, analizę oddziaływań międzykomórkowych w warstwach budujących skórę w warunkach fizjologicznych oraz pod wpływem czynników środowiskowych, a także badanie interakcji między naskórkiem i skórą właściwą, wpływających na kondycję skóry w odpowiedzi na działanie czynników egzogennych w warunkach fizjologicznych i podczas np. procesu starzenia się skóry. Dzięki trójwymiarowym ekwiwalentom skóry możliwe stało się badanie funkcji barierowych naskórka i zdolności przenikania kosmetyku (i jego poszczególnych składników) [23, 29, 30, 35].

Obecnie do celów badań kosmetyków i ich składników, komercyjnie dostępne są dwa ekwiwalenty naskórka *EpiSkin* (Imedex, Francja) oraz *EpiDerm* (MatTek Corp, USA) oraz jeden ekwiwalent pełnej grubości skóry *EpiDermFT* (MatTek Corp, USA). Do badań wykorzystuje się kokultury komórek jedno- i wielowarstwowe *MelanoDerm* (MatTek Corp, USA). Kokultury keratynocytów z melanocytami: ras białej, czarnej, kaukaskiej i azjatyckiej, są doskonałym modelem do obserwacji różnic w przebiegu melanogenezy u poszczególnych ras oraz badań nad związkami chemicznymi wpływającymi na pigmentację skóry, np. substancjami fotoochronnymi, związkami przyspieszającym melanogenezę i związkami stosowanymi w redukcji przebarwień (hiperpigmentacji) na skórze [14].

Badania *ex vivo* polegają na ocenie działania składników i gotowych kosmetyków na fragmentach ludzkiej skóry w warunkach laboratoryjnych. Testy *ex vivo* z wykorzystaniem skóry ludzkiej stosuje się także przy badaniu przenikalności substancji kosmetycznych w głąb skóry. Metoda *ex vivo* polega na ocenie materiału biopsyjnego pobranego od osób uczestniczących w badaniu kosmetyku. Jednak nie jest zbyt często stosowana, gdyż poza wspomnianymi wysokimi kosztami, jako badanie na materiale biologicznym, wymaga zgody Komisji Bioetycznej. W badaniu ocenia się między innymi fazy wzrostu komórek poddanych działaniu składników lub kompleksów aktywnych, zdolności proliferacyjne, aktywność enzymów komórkowych. Obserwacja tych cech pozwala na określenie, czy badane składniki kosmetyczne wpływają pozytywnie na komórki. Jednak metoda ta jako inwazyjna jest stosowana w wyjątkowych przypadkach, na przykład podczas opracowywania receptur preparatów o specjalnym przeznaczeniu [26, 39].

Badania *in vivo* to badania z udziałem ochotników (tzw. probantów) – dobieranych zwykle pod względem wieku i rodzaju cery, zgodnie z przeznaczeniem kosmetyku, uprzednio poddawanych badaniu lekarskiemu (dermatologicznemu) obejmującemu zdiagnozowanie rodzaju i stanu skóry, skłonności do reakcji alergicznych oraz po przeprowadzeniu wywiadu dotyczącego aktualnych i przebytych chorób skóry, ich leczenia oraz określenia ogólnego stanu zdrowia probanta [26].

Testy *in vitro* stosowane są nie tylko z powodu możliwości poznawczych, ale także z obustrzeń prawnych dotyczących eksperymentów *in vivo* w dziedzinie kosmetologii.

Dyrektywa Unii Europejskiej 2003/15/WE (7 Poprawka do Dyrektywy Kosmetycznej 76/768/WE) nałożyła na przemysł kosmetyczny rygorystyczne terminy wprowadzające zakaz testowania kosmetyków i składników kosmetycznych na zwierzętach: od września 2004 r. obowiązuje zakaz testowania na zwierzętach gotowych produktów kosmetycznych oraz zakaz testowania na zwierzętach składników lub ich kombinacji, jeśli odpowiednia metoda alternatywna została zaadoptowana do załącznika V Dyrektywy 67/548/EC. Od marca 2009 r. obowiązuje zakaz wykonywania testów na zwierzętach składników kosmetyków, z wyjątkiem badań toksyczności dawki powtarzanej (przewlekłej/podprzewlekłej), toksykokinetyki oraz toksycznego wpływu na rozrodczość. Od marca 2013 r. obowiązywać będzie całkowity zakaz wykonywania testów substancji chemicznych na zwierzętach pod warunkiem, że dostępne będą odpowiednie metody alternatywne [1, 8].

Prawodawstwo polskie zakazuje przeprowadzania testów kosmetyków na zwierzętach, wprowadzania do obrotu kosmetyków: testowanych na zwierzę-

tach, zawierających składniki lub ich kombinacje testowane na zwierzętach, przeprowadzania na zwierzętach testów składników kosmetyków lub kombinacji tych składników. Zakaz ten obowiązuje od momentu zastąpienia testów na zwierzętach przez jedną lub więcej uznanych i przyjętych w Unii Europejskiej metod alternatywnych [40].

Zgodnie z Dyrektywą Kosmetyczną 76/768/WE, producent kosmetyku zobowiązany jest przeprowadzić ocenę bezpieczeństwa produktu wprowadzanego na rynek. Ocena ta, zgodnie z wytycznymi SCCP (Komitetu Naukowego ds. Produktów Konsumenckich przy Komisji Europejskiej), powinna zawierać dane dotyczące toksyczności ostrej, własności żrących i drażniących (skórę i oczy), własności uczulających skórę, absorpcji przez skórę oraz mutagenności/genotoksyczności. Ponadto ocena bezpieczeństwa może obejmować dane dotyczące toksyczności przewlekłej, fototoksyczności, działania kancerogenego, toksycznego wpływu na rozród oraz toksykokinetyki. Obecnie określenie większości z wymienionych parametrów toksykologicznych możliwe jest tylko po wykonaniu testów na zwierzętach [1, 3, 32, 33, 34].

Procedury przeprowadzania testów kosmetyków, składników kosmetyków lub ich kombinacji, mają na uwadze postęp nauki w rozwoju metod alternatywnych.

Metody alternatywne mają na celu zastąpienie doświadczeń wykonywanych na zwierzętach eksperymentami przeprowadzanymi poza organizmem (*in vitro*) lub za pomocą analizy komputerowej (*in silico*) [8]. Metody alternatywne to metody spełniające wszystkie lub którąkolwiek z zasad 3R (ang.): *replacement* – zastąpienie zwierząt w eksperymencie przez modele badawcze „nieodczuwające cierpień”, *reduction* – zmniejszenie liczby zwierząt, na których trzeba przeprowadzić badania oraz *refinement* – doskonalenie metod w kierunku zmniejszenia cierpień zwierząt w eksperymencie. Metody alternatywne to nie tylko metody *in vitro*, ale również ulepszone, zmodyfikowane metody *in vivo* [8, 31].

Najważniejszym źródłem informacji o metodach alternatywnych jest organizacja powołana przez Komisję Europejską – Europejskie Centrum Walidacji Metod Alternatywnych ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods), które odgrywa kluczową rolę w rozwoju i walidacji metod alternatywnych na terenie Unii Europejskiej. ECVAM dysponuje pełną listą metod alternatywnych, zawartych w ustawodawstwie UE (część B Aneksu V do Dyrektywy 67/548/EEC), zwalidowanych przez ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC), lecz nie zawartych jeszcze w ustawodawstwie UE oraz metod w trakcie rozwoju i walidacji [19]. Ponadto organizacja ta stworzyła bazę danych metod alternatywnych (ECVAM DataBase Service

on Alternative Methods, gdzie dostępne są aktualne, szczegółowe protokoły dla metod alternatywnych [20].

### **Wybrane alternatywne metody badania składników czynnych kosmetyków**

Ocena własności żrących substancji opiera się na badaniu własności cytotoksycznych przy pomocy ilościowego testu kolorymetrycznego MTT, polegającego na redukcji soli tetrazolowej przez dehydrogenazy mitochondrialne, aktywne w żywych komórkach. Obecnie na potrzeby oceny właściwości żrących substancji oficjalnie zatwierdzono wykorzystanie dwóch modeli naskórka EpiSkin i EpiDerm. Inne modele: Corrositex, SkinEthic, są na etapie walidacji. Alternatywą dla testów na modelach naskórka jest test przezskórnej oporności elektrycznej (tER) wykonywany na fragmentach skóry szczura.

Ocena własności fototoksycznych prowadzona jest na hodowli fibroblastów mysich Balb/c 3T3. Zasada metody badawczej opiera się na zdolności żywych komórek do wychwytu, wbudowywania i wiązania przyżyciowego czerwieni obojętnej NRU (*Neutral Red Uptake*) przez 3 godziny.

Ocena mutacji genowych oraz aberracji chromosomów (działanie mutagenne/genotoksyczne) możliwa jest przy użyciu szeregu testów alternatywnych dostępnych w ustawodawstwie unijnym. W ocenie bezpieczeństwa produktów kosmetycznych i ich składników najczęściej wykorzystywany jest test Ames (bakterie *Salmonella typhimurium*). Jednakże w licznych przypadkach test Ames daje wynik fałszywie pozytywny, który nie koreluje z wynikami testów *in vivo*. Dlatego też do oceny mutagenności wciąż wymagane jest wykonanie testów na zwierzętach.

Badanie toksyczności ostrej polega na dwutygodniowej obserwacji efektu jednorazowego podania badanej substancji zwierzęciu (lub kilkakrotnego jej podania w ciągu pierwszej doby). Parametrem służącym do określenia toksyczności ostrej jest dawka letalna LD50, czyli dawka substancji, która powoduje zgon 50% zwierząt biorących udział w eksperymencie. Obecnie stosuje się metodę stopniowania dawki wymagającą użycia średnio 16 zwierząt, jednakże ECVAM prowadzi walidację testu, który pozwoliłby zredukować liczbę zwierząt do 6.

Działanie uczulające skórę określa się poprzez zastosowanie testu miejscowych węzłów chłonnych LLNA (*Local Lymph Node Assay*) myszy. Czynniki uczulające aplikowane na skórę zwierzęcia powodują pierwotną proliferację

limfocytów w węzle chłonny odprowadzającym limfę z miejsca aplikacji środka chemicznego, a proliferacja proporcjonalna jest do zastosowanej dawki (oraz potencjału alergenu). Ostatecznie określa się stosunek proliferacji limfocytów przy pomocy inkorporacji <sup>3</sup>H tymidyny do DNA w grupach zwierząt poddanych działaniu środka do proliferacji w grupie kontrolnej zwierząt (otrzymującej nośnik), nazywany wskaźnikiem stymulacji. Test LLNA wykonywany jest na zwierzętach, jednakże udoskonalenie tej metody pozwoliło na znaczącą redukcję liczby zwierząt biorących udział w eksperymencie.

Testy oceniające działanie drażniące skórę wykonywane są, podobnie jak badania własności żrących, na modelach naskórka (EpiSkin, Epiderm, SkinEthic). Badanie własności drażniących substancji chemicznych oraz gotowych wyrobów kosmetycznych opiera się również na ocenie działania cytotoksycznego na komórki naskórka (test MTT). Różnice między testami dotyczą czasu ekspozycji modelu na działanie substancji oraz czasu, po którym przeprowadzana jest ocena. Czułość testu działania drażniącego skórę może zostać zwiększona przez pomiary mediatorów reakcji zapalnej (uwalnianych z komórek pod wpływem działania substancji) z zastosowaniem genomiki, transkryptomiki, proteomiki oraz metabolomiki.

Do oceny wchłaniania substancji chemicznych przez skórę wykorzystuje się model perfuzji (komora Franz). Testuje się użyteczność wycinków skóry zwierzęcej, ludzkiej oraz modeli 3D z wykorzystaniem substancji chemicznej znakowanej radioaktywnie lub fluorescencyjnie.

Metody oceniające działanie drażniące oko opierają się na wykorzystaniu izolowanej rogówki wołu BCOP (*Bovine Corneal Opacity and Permeability*), królika IRE (*Isolated Rabbit Eye*) i kurczaka ICE (*Isolated Chicken Eye*). Analiza uszkodzeń rogówki opiera się na pomiarze przepuszczalności światła przez rogówkę, gdzie substancja chemiczna podlegająca ocenie znakowana jest fluorescencyjnie. Oprócz powyższych metod *ex vivo*, do często wykonywanych testów należy test HET-CAM (*Hen's Egg test on the Chorio-Allantoic Membrane*), CAMVA (*Chorioallantoic-Membrane Vascular Assay*). Metody te wykorzystują błonę kosmówkowo-omoczniową jaja kurzego, w którym ocenie podlega morfologia błony przez ocenę obecności i nasilenie zmian, tj. obrzęk, wybroczyny krwawe, martwica, liza, koagulacja oraz stan naczyń krwionośnych. Testy te dają miarodajne wyniki dla substancji silnie drażniących, natomiast w przypadku słabego potencjału drażniącego konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań z udziałem zwierząt.

Dotychczas nie zatwierdzono metod alternatywnych dla badań toksyczności przewlekłej, działania kancerogennego, toksyczności reprodukcyjnej oraz toksykokinetyki [19, 20].

## Podsumowanie

Wprowadzanie do obrotu nowych kosmetyków nie stwarza przesadnie wielu trudności prawno-formalnych. Ważne jest jednak nie tylko wprowadzenie kosmetyku do sprzedaży, ale i pozyskanie jak największego rynku zbytu i, oczywiście, zadowolenia klientów, co przekłada się na zysk finansowy. Aby klienci byli zadowoleni, produkt musi być wiarygodny. Nie wystarczy więc, by kosmetyk nie szkodził, co jest naczelną i oczywistą zasadą. Kosmetyk musi wykazywać działanie sugerowane przez producenta. Informacje o działaniu kosmetyku umieszczane na opakowaniach, ulotkach, w reklamach i artykułach sponsorowanych nie mogą być więc zmyślane i nieprawdziwe. Przepisy Unii Europejskiej wymagają, aby producent udowodnił działanie produkowanego przez siebie kosmetyku, dlatego firmy muszą rzetelnie i prawdziwie przedstawiać działania swych produktów, nie posilkując się jedynie czystą reklamą – tak, aby klienci byli dokładnie poinformowani. Aby kosmetyk był bezpieczny i skuteczny, należy nie tylko starannie przygotować jego recepturę (skład, stężenia, łączenie ze sobą składników aktywnych), ale i starannie go przebadać. Wszelkie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania zawartych w kosmetyku substancji, z uwzględnieniem oceny pod względem toksykologicznym, producent wedle obowiązującej Ustawy musi przechowywać w dokumentacji i udostępnić w razie kontroli. Przepisy unijne zabraniają przeprowadzania testów na zwierzętach, dlatego część firm przeprowadza badania kosmetyków *in vivo*, polegające na stosowaniu przez określony czas na zdefiniowanej grupie probantów, testowanych kosmetyków i zbieraniu ich subiektywnych opinii oraz na pomiarach, na przykład, stopnia nawilżenia, natłuszczenia, elastyczności, jędrności skóry, redukcji zmarszczek. Metoda ta nie wymaga dużych nakładów finansowych i jest stosunkowo prosta. Niektóre firmy europejskie, takie jak Clarins, Dior, L’Oreal, Yves Rocher, ale też i polskie Centrum Naukowo-Badawcze Dr Irena Eris, poszerzyły jednak badania laboratoryjne kosmetyków o badania *ex vivo* i *in vitro*. Metody te stwarzają pełniejsze możliwości oceny skuteczności preparatów i poszczególnych składników aktywnych, wymagają jednak większej precyzji i środków finansowych.

## Bibliografia

1. 76/768/EEC-Council Directive 76/768/EEC of 27 July 1976 on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products, official Journal L262, 27/09/1976, 169.
2. Adamski Z., Kaszuba A., *Dermatologia dla kosmetologów*, AM Poznań, Poznań 2008.
3. Alternative (Non-Animal) Methods for Cosmetics testing: Current Status and Future Prospects, A Report Prepared in the Context of the 7th Amendment to the Cosmetics Directive for Establishing the timetable for Phasing out Animal testing, *AtIA* 33, Suppl. 1, 2005.
4. Antończak P., Jurzak M., Adamczyk K., Niskocząsteczkowe peptydy sygnałowe stosowane w rewitalizacji skóry, *Dermatol Klin* 2012, 14 (2): 93–96.
5. Arct J., Pytkowska K., Budowa i fizjologia skóry, *Wiad Pol Tow Kosmetol* 2002, 5: 3–10.
6. Arct J. Chełkowska M., Czy możliwe jest przewidywanie zdolności wnikania w skórę aktywnych składników produktów kosmetycznych?, *Wiad PTK*, 4, 3/4: 36–42.
7. Baumann L., *Cosmetic dermatology*, The McGraw–Hill Companies, Hong Kong 2002.
8. Bazela K., Metody alternatywne a ocena bezpieczeństwa kosmetyków i ich składników, *SÖFW-Journal* 2009, 3/2: 48–56.
9. Buffoni F., Pino R., Dal Pozzo A., Effect of tripeptide-copper complexes on the process of skin wound healing and on cultured fibroblasts, *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1995, 330 (3): 345–360.
10. Cullander C., Guy R.H., Routes of delivery: case studies (6). Transdermal delivery of peptides and proteins, *Adv Drug Deliv* 1992, 8: 291–329.
11. Dover J. S., *Kosmeceutyki*, Urban & Partner, Wrocław 2006.
12. Fields K., Falla T.J., Rodan K., Bush L., Bioactive peptides: signaling the future, *J Cosmet Dermatol* 2009, 8 (1): 8–13.
13. Freinkel R.K., Woodley D.T., *The biology of the skin*, The Parthenon Publishing Group, New York 2001.
14. Gojniczek K., Gancarczyk A., Pytel A., Hodowle komórek in vitro w kosmologii, *Wiad Lek* 2005, 1–2: 71–77.
15. Gojniczek K., Jurzak M., Boryka M., Gancarczyk A., Rogowacenie naskórka jako efekt proliferacji, różnicowania i apoptozy keratynocytów, *Pol J Cosmetol* 2007, 3: 146–155.
16. Goldstein M., Linter K., Peptides, amino acids and proteins in skin care?, *Cosmetic&Toiletres*, 2007, 122 (10), 26–34.
17. Gorouhi F., Maibach H.I., Role of topical peptides in preventing or treating aged skin, *Int J Cosmet Sci* 2009, 31 (5): 327–345.

18. Gruchlik A., Chodurek E. Nowak M., Dzierżewicz Z., Zastosowanie peptydów wiążących miedź w dermatologii kosmetycznej, *Dermatol Klin* 2009, 11 (3): 175–178.
19. [www.ecvam.jrc.it](http://www.ecvam.jrc.it)
20. [www.ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu](http://www.ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu)
21. Kategorie kosmetyków wg rozporządzenia Ministra Zdrowia z 16 czerwca 2003 r. w sprawie określenia kategorii produktów będących kosmetykami, *Dz.U.* z 2003 r., Nr 125, poz. 1168.

22. Kleszczewska E., Jabłońska-Trypuć A., Aktywność biologiczna miedzi i cynku oraz ich znaczenie w metabolizmie skóry, *Med Estet Ant-Aging* 2007, 3, 11–21.
23. Lee J.K., Kim D.B., Kim J.I., Kim P.Y., In vitro cytotoxicity tests on cultured human skin fibroblasts to predict skin irritation potential of surfactants, *Toxicol in Vitro* 2000, 14: 345–349.
24. Łubkowska B., Grobelna B., Maćkiewicz Z., Przenikanie składników aktywnych przez skórę, *Pol J Cosmetol* 2012, 15 (1): 33–38.
25. Martini M.C., Kosmetologia i farmakologia skóry, PZWL, Warszawa 2007.
26. Noszczyk M., Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska, PZWL, Warszawa 2010.
27. Peters I.B., Kosmetyka, REA, Warszawa 2002.
28. Petsitis X., Kipper K., Kosmetyka ozdobna i pielęgnacja twarzy, *MedPharm Polska*, Wrocław 2007.
29. Roguet R., Cohen C., Lecraire J., Tessonnaud, Gagne C., Teissier MH, Use of standardized reconstructed epidermis kit to assess in vitro the tolerance and the efficacy of cosmetics. *Int J Cosmet Sci* 2000, 22: 409–419.
30. Roguet R., Cohen C., Robles C., Courtellemint P., Tolle M., Guillot J.P., Duteil X.P., An interlaboratory study of the reproducibility and relevance of Episkin, a reconstructed human epidermis, in the assessment of cosmetics irritancy. *Toxicol in Vitro* 1998, 12: 295–304.
31. Russel B., Russel W.M.S., Burch R.I., The principles of humane experimental technique, Methuen and Co Ltd., London 1959.
32. SCCP 6th Revision: the SCCP'S Notes of guidance for the testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 19 December 2006.
33. SCCP/1005/06, the SCCP's Notes of guidance for the testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, adopted by the SCCP during the 10th plenary meeting of 19th December 2006.
34. SCCP/1111/07, Memorandum on Actual Status of Alternative Methods on the Use of Experimental Animals in the Safety Assessment of Cosmetic Ingredients in the European Union, 19 June 2007.
35. Schlotmann K., Kaeten M., Black A.F., Damour O., Waldmann-Laue M., Förster H., Cosmetic efficacy claim in vitro using a three-dimensional human skin model, *Int J Cosmet Sci* 2000; 23: 309–318.
36. Siméon A., Emonard H., Hornebeck W., Maquart F.X., The tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu<sup>2+</sup> stimulates matrix metalloproteinase-2 expression by fibroblast cultures, *Life Sci* 2000, 67 (18): 2257–2265.
37. Siméon A., Wegrowski Y., Bontemps Y., Maquart F.X., Expression of glycosaminoglycans and small proteoglycans in wounds: modulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu(2+), *J Invest Dermatol* 2000, 115 (6): 962–968.
38. Starzyk E., Arct J., Lipofilowość i absorpcja przeznaskórkowa w kosmetyce, *Wiad PTK*, 6, 3: 12–17.
39. Stokłosowa S., Hodowla komórek i tkanek, PWN, Warszawa 2004.

40. Ustawa o kosmetykach z 30 marca 2001 r. o kosmetykach, Dz.U. Nr 42, poz. 473 z późn. zm., art. 2 pkt 1.
41. Wegrowski Y., Maquart F.X., Borel J.P., Stimulation of sulfated glycosaminoglycan synthesis by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu<sup>2+</sup>, Life Sci 1992, 51 (13): 1049–1056.

# Jagoda Drag<sup>1</sup>, Anna Gawędzka<sup>1,3</sup>, Magdalena Jurzak<sup>1,2</sup>

1 Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

2 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

3 Zakład Farmakologii i Biofizyki Akademii Wychowania Fizycznego

## *Hodowla skóry – techniki molekularne w kosmetologii*

**Streszczenie:** Naskórek jest tkanką ulegającą ciągłej odnowie i regeneracji. Utrzymanie odpowiedniej równowagi i odnowy naskórka możliwe jest dzięki właściwościom regeneracyjnym komórek macierzystych, prekursorów keratynocytów. Komórki macierzyste naskórka biorą również udział w procesie gojenia się ran, a także w patogenezie nowotworów skóry. Wyhodowane ludzkie keratynocyty i komórki macierzyste naskórka mogą być przeszczepiane w postaci opatrunków w leczeniu oparzeń, chronicznych owrzodzeń oraz różnych chorób skóry. Komórki macierzyste naskórka stanowią cel terapii genowej oraz materiał do testowania nowych leków. W skórze właściwej licznie występują fibroblasty, odpowiedzialne za syntezę kolagenu i elastyny zapewniających elastyczność skóry. Główną funkcją fibroblastów jest utrzymanie strukturalnej integralności tkanek łącznych poprzez wydzielanie prekursorów macierzy zewnątrzkomórkowej, ponadto zawierają błonowe białka uczestniczące w procesach adhezji, integrujące komórki i składniki substancji międzykomórkowej. Fibroblasty są materiałem wykorzystywanym do przeszczepów w leczeniu oparzeń, blizn oraz trudno gojących się ran. Funkcje keratynocytów i fibroblastów są szeroko wykorzystywane w hodowlach komórek i tkanek. Uzyskane *in vitro* komórki stosowane są w transplantologii. W kosmetologii wykorzystuje się hodowle jednego typu komórek (keratynocytów czy fibroblastów), kokultury, a także tzw. modele skóry, np. model naskórka czy model skóry pełnej. Modele skóry znalazły zastosowanie do badania wpływu substancji kosmetycznych na ekspresję genów, syntezę białek i badanie aktywności wielu enzymów. Hodowle komórkowe pozwalają na obserwacje wpływu różnych czynników na zachowanie się komórek skóry zdrowej oraz w warunkach patologicznych takich, jak bielactwo, czerniak lub łuszczyca.

**Słowa kluczowe:** skóra, hodowla fibroblastów, komórki macierzyste skóry

**Abstract:** The epidermis is a continuously tissue renewal and regeneration. Maintaining the right balance and skin health is possible thanks to regenerative properties of stem cells, the precursors of keratinocytes. Epidermal stem cells are also involved in wound healing and in the pathogenesis of skin cancers. Cultured human keratinocytes and the epidermal stem cells may be transplanted in the form of wound dressings for the treatment of burns, chronic ulcers and various skin conditions. Epidermal stem cells are a target for gene therapy, and the material for testing new drugs. In the dermis there are numerous fibroblasts, responsible for the synthesis of collagen and elastin, providing flexibility to the skin. The main function of fibroblasts is to maintain the structural integrity of the connective tissue through extracellular matrix secretion of the precursors, they also contain membrane proteins involved in adhesion processes, and integrating the components of the cell matrix. Fibroblasts are the material used for transplantation in the treatment of burns, scars and wounds difficult to heal. The functions of keratinocytes and fibroblasts are widely used in cell cultures and tissue. Cells obtained *in vitro* are used in transplantation. In cosmetology cultures used one type of cells (keratinocytes and fibroblasts), co-culture, as well as the so-called. models

such as skin epidermis model or full-skin model. Skin models have been used to study the effect of cosmetic ingredients for gene expression, protein synthesis and testing activity of many enzymes. Cell cultures allow the observation of various factors influence the behavior of cells in the skin of healthy and pathological conditions such as vitiligo, psoriasis, or melanoma.

**Key words:** skin, fibroblast culture, skin stem cells

Skóra jest organem nieustannie się zmieniającym, który zawiera wiele wyspecjalizowanych komórek i struktur. Chroni organizm przed zakażeniem drobnoustrojami, czynnikami mechanicznymi, termicznymi, chemicznymi, promieniowaniem świetlnym oraz zapewnia homeostazę. Zbiera informacje sensoryczne z otoczenia, odgrywa aktywną rolę w układzie odpornościowym oraz bierze udział w magazynowaniu i przemianie materii. Zrozumienie złożoności funkcji skóry wiąże się z budową trzech warstw skóry, tj. naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej.

Naskórek jest tkanką ulegającą ciągłej odnowie i regeneracji, cechuje ją bardzo zwarta budowa komórkowa, którą w około 80% stanowią keratynocyty będące na różnych etapach rogowacenia. Proces różnicowania tych komórek tworzy wyraźnie wyodrębnione warstwy, takie jak warstwa podstawna z aktywnie dzielącymi się komórkami, warstwa kolczysta składająca się z wielokątnych komórek zawierających rozbudowany cytoszkielet, warstwa ziarnista zawierająca kilka pokładów spłaszczonych komórek zawierających ziarnistości, w których znajdują się substancje regulujące proces rogowacenia, warstwa jasna zbudowana z komórek obumierających oraz warstwa zrogowaciała, utworzona przez kilka do kilkudziesięciu pokładów korneocytów. Na każdym etapie różnicowania się keratynocytów, przejście z warstwy podstawnej naskórka do warstwy rogowej trwa średnio 30 dni, w którym to czasie dochodzi do ekspresji keratyn oraz innych markerów, takich jak inwolutryna, kornifina czy lorykryna. Keratynocyty odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu bariery naskórkowej, a wraz z komórkami Langerhansa – także w procesach immunologicznych skóry. W połączeniu z melanocytami (komórkami barwnikowymi) uczestniczą w procesach syntezy barwnika w skórze. Komórki Merkla zlokalizowane w warstwie podstawnej produkują neurotransmitery i odpowiadają za kontakt z włóknami nerwowymi i za odbieranie wrażeń czuciowych [4, 7, 20].

W skórze właściwej wyróżnić można warstwę brodawkową oraz warstwę siateczkową. Warstwa brodawkowa uwypukla się w obręb naskórka tworząc brodawki skórne. Spełnia ważną rolę w metabolizmie skórno-naskórkowym. W warstwie siateczkowej znajdują się włókna kolagenowe i elastynowe, substancja podstawowa oraz komórki mięśni gładkich. W składzie komórkowym w skórze właściwej licznie występują fibroblasty, odpowiedzialne za syntezę włókien kolagenowych, siateczkowych i sprężystych za-

pewniających elastyczność, jędrność i odpowiednie napięcie skóry. Poziome włókna kolagenu i pionowe włókna elastyny tworzą siateczkę, stanowiącą rusztowanie dla struktury naskórka. Fibroblasty odpowiadają za wytwarzanie składników substancji podstawowej takich jak proteoglikany oraz białka niekolagenowe. Komórki te utrzymują strukturalną integralność tkanek łącznych poprzez wydzielanie błonowych białek uczestniczących w procesach adhezji, integrując w ten sposób komórki i składniki substancji międzykomórkowej. Fibroblasty syntetyzują w formie proenzymu stromielizynę oraz żelatynazę, a także inhibitory kolagenaz. W ten sposób, produkując zarówno elementy substancji pozakomórkowej, jak i degradujące ją enzymy, fibroblasty mogą nie tylko wytwarzać i kształtować macierz w okresie rozwoju organizmu, ale także przebudowywać ją w razie potrzeby. Szczególnie ważna jest synteza wspomnianych składników w procesie gojenia się ran, oparzeniach oraz w fizjologicznym starzeniu się skóry.

Tkanka podskórna jest najgłębszą i najgrubszą warstwą skóry. Składa się głównie z adipocytów i dlatego ma istotne znaczenie dla izolacji cieplnej organizmu. Jednocześnie funkcjonuje jako amortyzator, chroniąc niżej położone tkanki przed wstrząsami i urazami [4, 7, 17, 19].

Prawidłowe funkcjonowanie oraz wygląd skóry są bezpośrednio związane ze stanem odżywienia oraz unerwienia, a także z obecnością wyspecjalizowanych komórek, takich jak keratynocyty i fibroblasty. Czynniki wpływającymi na proliferację keratynocytów są p63 (czynnik transkrypcyjny, zapobiega różnicowaniu się komórek macierzystych naskórka do keratynocytów), witamina A i jej analogii, naskórkowy czynnik wzrostu oraz TNF $\alpha$ . Czynniki sprzyjającymi różnicowaniu keratynocytów są stężenie jonów wapnia, z gradientem zwiększającym się od warstwy podstawnej do warstwy rogowej, witamina D3, regulująca ekspresję genów zaangażowanych w różnicowanie keratynocytów, katepsyna E oraz kortyzol. Do keratynocytów dociera najwięcej szkodliwego promieniowania ultrafioletowego, stąd na nich określa się ochronny wpływ substancji kosmetycznych. Komórki naskórka wykorzystywane są także do badania ekspresji genów, syntezy białek i aktywności enzymów [2, 11, 19, 23].

Fibroblasty były pierwszymi komórkami adherentnymi, które udało się hodować *in vitro*. W hodowlach pierwotnych uzyskanych z komórek różnych typów, to zwykle fibroblasty wykazywały najintensywniejszy wzrost i przetrwały komórki adherentne innych typów. Wykorzystując fibroblasty poznano szkodliwy wpływ promieni UVA na materiał genetyczny i utratę zdolności fibroblastów do regeneracji skóry. Określono, że za negatywny skutek działania promieni UV odpowiedzialna jest nadmierna aktywacja metalopro-

teinaż, które niszczą włókna kolagenowe, przez co następuje zmniejszenie ogólnej ilości kolagenu w skórze, w konsekwencji prowadząc do obniżenia jędrności skóry i tworzenia głębokich zmarszczek. W warunkach fizjologicznych metaloproteinazy kontrolują skład macierzy zewnątrzkomórkowej, podtrzymując prawidłową regenerację skóry. Fibroblasty w hodowlach służą jako podłoże dla innych komórek (tzw. kokultury), do oceny wpływu czynników chemicznych na żywe komórki, a także są stosowane jako model w badaniach kosmetycznych i w terapiach kosmetycznych do usuwania blizn i zmarszczek, oraz w badaniach medycznych jako komórki gospodarze dla stosowanych w terapiach wirusów. Fibroblasty są dobrym materiałem do badania wpływu składników kosmetyków na ekspresję genów, syntezę białek i badanie aktywności wielu enzymów [7, 17, 25].

Stały postęp w badaniach zaciera granice pomiędzy poszczególnymi dziedzinami nauki, co sprawia, że staje się ona coraz bardziej interdyscyplinarna. Bez wykorzystania wiedzy z dziedzin takich, jak inżynieria, technika czy informatyka, nie jest możliwy rozwój w badaniach biologii molekularnej. Duża liczba danych oraz technik, jakie ewoluowały na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, przyczyniła się do rozwoju specyficznych obszarów zainteresowań w biologii komórki. Genomika zajmuje się poznaniem i analizą genomu, transkryptomika zespołem wszystkich mRNA (transkryptomem), proteomika białkami, a metabolomika badaniem metabolitów obecnych w organizmie, tkance czy komórce. Postęp w dziedzinach biologii molekularnej, a w tym także w kosmetyce, przyniosło zsekwencjonowanie ludzkiego genomu. Przede wszystkim stworzyło możliwość porównania cech prawidłowej i patologicznie zmienionej tkanki na poziomie genomu. Jedną z największych korzyści wynikających z zsekwencjonowania genomu jest rozwój techniki mikromacierzy (microarray). W genomice mikromacierze najczęściej są wykorzystywane do oceny ekspresji genów, lecz mogą także być przydatne w identyfikacji mutacji. Proteomika zajmuje się ustaleniem wzoru ekspresji białek i ich sekwencji oraz modyfikacji potranslacyjnych. Oznaczanie poziomu białka uzupełnia informacje uzyskane z analizy mRNA, ekspresja genów może bowiem być modulowana na poziomie zarówno transkrypcji, jak i translacji. Proteomika zajmuje się głównie dwoma działaniami, takimi jak charakterystyka ekspresji białek i charakterystyka funkcji białek na podstawie oceny aktywności białek i ich oddziaływania między sobą. Najczęściej stosowanymi metodami są immunoblotting, immunoprecypitacja, histochemia i mikromacierze białkowe. Dzięki lepszemu poznaniu wzajemnych zależności między białkami, ta gałąź proteomiki może służyć do znalezienia nowych celów dla terapii ukierunkowanej, ocenić mechani-

zmy oporności na dany lek, wpływ składników chemicznych i kosmetyków lub monitorować odpowiedź na terapię ukierunkowaną. Cytomika z kolei służy do oceny zróżnicowania fenotypów komórek w próbkach, na podstawie wyróżnienia w niej różnych typów komórek znajdujących się w różnych stanach funkcjonalnych. Metody w obszarze cytomiki pozwalają ocenić wiele parametrów w jednej komórce z wykorzystaniem cytometrii przepływowej, która obecnie umożliwia analizę ekspresji do 17 białek w jednej komórce.

Podsumowując – rozwój technik biologii molekularnej, biotechnologii oraz metod badawczych w dziedzinie inżynierii tkankowej, w połączeniu z zaawansowanymi narzędziami bioinformatycznymi, dostarczyły znaczną ilość danych, które przyczyniły się do opracowania metod prewencji oraz profilaktyki w zakresie funkcjonowania skóry. Przydatność wymienionych dziedzin znalazła zastosowanie w wyjaśnieniu mechanizmów gojenia się ran, kancerogenezie, przeszczepów komórek, terapii genowej oraz badaniach toksykologicznych [1].

Poszukiwanie nowych możliwości, badań, narzędzi oraz modeli doświadczalnych w kosmetologii zostało wymuszone przez ograniczenia prawne dotyczące badań na zwierzętach. Od września 2004 r. obowiązuje zakaz testowania gotowych produktów kosmetycznych na zwierzętach, a od marca 2009 r. zakaz testowania składników lub kombinacji składników. W UE zabronione jest również wprowadzanie do obrotu produktów kosmetycznych i ich składników, które były testowane na zwierzętach, niezależnie od pochodzenia tych produktów. Wprowadzenie powyższych ograniczeń pobudziło zainteresowanie w przemyśle kosmetycznym poszukiwaniem metod alternatywnych, takich jak hodowle *in vitro* komórek skóry, do badań wpływu surowców kosmetycznych i kosmetyków na skórę. Hodowle *in vitro* komórek skóry (keratynocytów i fibroblastów) są najlepszym obecnie dostępnym modelem skóry oraz najodpowiedniejszym narzędziem do badań w kosmetologii [8].

Zależnie od rodzaju prowadzonych doświadczeń w kosmetologii wykorzystuje się jednorodne hodowle *in vitro* komórek izolowanych ze skóry ludzkiej (keratynocyty, fibroblasty, melanocyty, komórki Langerhansa), linie komórkowe (komórki modyfikowane genetycznie, komórki immortalizowane, komórki w różnym stadium transformacji czy różnicowania), kokultury różnych typów komórek (keratynocyty z melanocytami, keratynocyty z komórkami układu odpornościowego). Hodowle komórek skóry, zarówno jednorodne, jak i kokultury komórek, np. keratynocytów z melanocytami, są doskonałym modelem do badań podstawowych w kosmetologii. Umożliwiają prowadzenie na poziomie komórkowym i molekularnym badań nad działaniem ksenobiotyków zawartych w kosmetykach oraz nad wpływem czynników zewnętrznych

(np. promieniowanie UV) na fizjologię skóry. Dzięki hodowłom komórkowym możliwa jest również obserwacja zmian poziomu uwalnianych przez komórki cytokin i interleukin po zastosowaniu czynnika aktywnego, co pozwala na dalsze badania ewentualnych reakcji alergicznych lub odpowiedzi układu immunologicznego na działanie drażniące ksenobiotyków. Doświadczenia na hodowlach komórkowych *in vitro* pozwalają na określenie optymalnych dla komórek skóry stężeń ksenobiotyków. W wielu laboratoriach kosmetycznych na świecie badania nad czynnikami aktywnymi przeprowadza się na liniach komórkowych. W porównaniu z komórkami pochodzącymi z izolacji są one bardziej wytrzymałe i łatwiejsze w hodowli [7, 17, 18].

Wyhodowane ludzkie keratynocyty mogą być przeszczepiane w postaci opatrunków w leczeniu oparzeń, chronicznych owrzodzeń oraz różnych chorób skóry. Komórki macierzyste naskórka stanowią cel terapii genowej oraz materiał do testowania nowych leków. Fibroblasty są materiałem wykorzystywanym w transplantologii w leczeniu oparzeń, blizn oraz trudno gojących się ran. W kosmetyce wykorzystuje się tzw. modele skóry, np. model naskórka czy model skóry pełnej. Modele skóry znalazły zastosowanie do badania wpływu substancji kosmetycznych na ekspresję genów, syntezę białek i badanie aktywności wielu enzymów [4, 7, 17].

Techniki biologii molekularnej szeroko wykorzystywane w ocenie funkcji i budowy komórek skóry to reakcja PCR, RT-PCR, metody immunoblotingu (Western Blot, Northern Blot) oraz metody immunoenzymatyczne (np. ELISA). Dodatkowo panele badań poszerza się o cytometrię przepływową, techniki chromatograficzne oraz nanotechnologie [18].

Spośród technik biologii molekularnej najczęściej wykorzystuje się reakcję PCR, RT-PCR oraz metody takie, jak Western Blot i ELISA.

Reakcja RT-PCR dzieli się na dwa zasadnicze etapy: reakcję odwrotnej transkrypcji z udziałem odwrotnej transkryptazy oraz amplifikacja cDNA. Reakcja odwrotnej transkrypcji (*Reverse Transcription*, RT) umożliwia utworzenie cDNA na matrycy RNA, który jest stabilniejszy niż RNA oraz może być amplifikowany za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (*Polymerase Chain Reaction*, PCR). Reakcja syntezy cDNA może być przeprowadzona z zastosowaniem heksamerów, oligo(dT) lub startera specyficznego dla analizowanego genu. Otrzymany cDNA może być wykorzystany do oceny ekspresji genu na poziomie mRNA w reakcji PCR z użyciem specyficznych starterów [13].

Metoda Western Blot (Immunobloting) pozwala na detekcję określonego rodzaju białka w mieszaninie białek. Możliwe jest także jednoczesne określenie wielkości białka względem znanego standardu białkowego. Isto-

tą techniki jest przeniesienie białek rozdzielonych elektroforetycznie w żelu poliakrylamidowym na membranę, immunodetekcji przy użyciu swoistych przeciwciał monoklonalnych i uwidocznieniu powstałego kompleksu antygen–przeciwciało. Najczęściej stosowanymi znacznikami kompleksu antygen–przeciwciało są enzymy, z których najczęściej wykorzystuje się peroksydazę chrzanową (*horseradish peroxidase*, HRP), fosfatazę alkaliczną (*alkaline phosphatase*, AP) lub oksydazę glukozową. Metody immunodetekcji powstałych kompleksów antygen–przeciwciało dzieli się na bezpośrednie i pośrednie. Pierwsza z nich wykorzystuje połączenie znacznika z przeciwciałem pierwszorzędowym. W metodzie pośredniej znacznik przyłączony jest do przeciwciała drugorzędowego skierowanego przeciwko przeciwciału I – rzędowemu, przez co następuje wzmocnienie sygnału pochodzącego od znacznika [12, 22].

ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) jest jednym z najpowszechniej stosowanych testów w badaniach biomedycznych, zarówno naukowych, jak i diagnostycznych. Służy do wykrycia określonych białek w badanym materiale z użyciem przeciwciał poliklonalnych lub monoklonalnych skoniugowanych z odpowiednim enzymem. Zasada działania testu polega na wiązaniu przeciwciała monoklonalnego, związane z określonym enzymem, które rozpoznaje dane białko zawarte w materiale badanym, a które zostało wcześniej unieruchomione na powierzchni płytki. Po dodaniu przeciwciał tworzą się kompleksy immunologiczne, w wyniku czego przeciwciało zostaje także unieruchomione. Niezwiązane przeciwciała są wypłukiwane, następnie dodawany jest substrat dla enzymu związanego z przeciwciałami. Zachodzi reakcja enzymatyczna, czemu towarzyszy powstanie barwnego produktu. Jego wykrycie świadczy o obecności danego białka w materiale badanym, a mierząc ilość powstałego produktu można przeprowadzić analizę ilościową [21].

Przydatność technik biologii molekularnej w kosmetologii wykorzystywana jest na szeroką skalę, co zostało pokrótce ukazane w poniższych przykładach.

Arcydzięgiel (*Angelica dahurica*) jest źródłem furokumaryny, psoralenu, które są potencjalnymi substancjami o właściwościach wybielających. Skład ekstraktu z rośliny został poddany analizie chromatograficznej, a następnie wykorzystując hodowle komórek nowotworowych czerniaka B16 sprawdzono hamujące działanie wyizolowanych składników na proces melanogenezy. Mechanizm działania wybielającego rośliny powiązano ze spadkiem poziomu ekspresji tyrozynazy. Potwierdzenie przypuszczeń uzyskano poprzez oznaczenie ekspresji tyrozynazy z wykorzystaniem techniki RT-PCR. Na podstawie wyników, autorzy sugerują, że po weryfikacji wyników w warun-

kach *in vivo*, wyciągi z arcydzięgla będą mogły zostać użyte jako nowy składnik wybielający w kosmetykach [3].

Wykorzystanie technik RT-PCR oraz Western Blot pozwoliło na wyjaśnienie mechanizmu zmian degeneracyjnych w procesie złuszczenia keratynocytów pod wpływem miejscowego użycia retinoidów. W tym celu wykorzystano wstępnie hodowle ludzkich keratynocytów, które były inkubowane z kwasem retinowym przez 24 godziny, po tym czasie przeprowadzono oznaczenia ekspresji mRNA oraz białek – desmogleiny (DSG) 1, desmokoliny (DSC) 1 oraz korneodesmozyny. Uzyskane wyniki sugerują, że kwas retinowy spowodował spadek poziomu ekspresji transkryptów dla DSG1 and DSC1, wzrost degradacji korneodesmosomów i w konsekwencji łuszczenie się korneocytów [15].

Wykorzystanie komórek czerniaka B16 umożliwiło zbadanie wpływu ośmiu pochodnych witaminy E na proces melanogenezy i hamujący wpływ na ekspresję i aktywność tyrozynazy, związanej bezpośrednio z tym procesem. Z przeprowadzonych badań z wykorzystaniem techniki odwrotnej transkrypcji wykazano hamujący wpływ dwóch pochodnych witaminy E na ekspresję tyrozynazy oraz białka związanego z tyrozynazą (TRP-2). Te odkrycia sugerują, że zarówno d- $\beta$ -tokoferol i d- $\chi$ -tokoferol mogą być użyteczne jako efektywne składniki kosmetyków wybielających o mniejszej toksyczności dla skóry, aby zapobiec lub poprawić pigmentację skóry w takich zmianach skórnych, jak plamy i piegi spowodowane przez promieniowanie UV [24].

W hodowli ludzkich fibroblastów oraz keratynocytów inkubowanych z ekstraktem z alg (*Chlorella vulgaris*) zbadano wpływ składników glonu na restrukturyzację skóry oraz właściwości ochronne przeciwko promieniowaniu UV. Dla realizacji zamierzonych celów analizowano poziomy ekspresji kolagenu, elastyny, tioredoksyny (TX1 i TX2) oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz wykorzystując techniki RT-PCR, Western Blot, real-time PCR oraz minichipów. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość wykorzystania w kosmetykach glonu *Chlorelli vulgaris* jako składnika o właściwościach antycellulitowych, przeciwzmarszczkowych oraz przeciw starzeniu się skóry [9].

Wpływ promieniowania na proces starzenia się skóry przez remodeling skórnej macierzy zewnątrzkomórkowej był analizowany z wykorzystaniem modelu zwierzęcego (myszy C57/BL6) poddanego naświetlaniu przez okres 182 dni promieniami UVB. Zamierzeniem autorów był poznanie zmian dotyczących ilości i jakości kwasu hialuronowego. Pomiar stężenia kwasu hialuronowego wykonano testem ELISA, analiza na poziomie molekularnym z wykorzystaniem techniki RT-PCR (*reverse transcription*, PCR) obejmowa-

ła ekspresję genów dla syntaz HAS1 do HAS3, czynników wzrostu (TGF)- $\beta$ 1, T $\beta$ 1R-II), hialuronidaz (HYAL1, HYAL2) i in. Przeprowadzone badania wykazały znaczną utratę kwasu hialuronowego pod wpływem UV, spadek ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę HA oraz spadek ekspresji czynników wzrostu [5].

Wykorzystując kompilacje analiz różnych typów, w tym technikę RT-PCR, wykazano po raz pierwszy obecność w skórze dekarboksylazy glutaminianu (GAD), która katalizuje syntezę neuroprzebieźnika GABA. Wykazano ekspresję mRNA oraz białka GAD67 zarówno w skórze myszy, jak i w hodowli ludzkich fibroblastów skóry. Wykazano, że GABA stymuluje syntezę kwasu hialuronowego oraz zwiększa przeżywalność fibroblastów w odpowiedzi na działanie czynników stresu oksydacyjnego [10].

Fotouszkodzenie skóry jest wywołane szeregiem reakcji prowadzących do produkcji reaktywnych form tlenu zwiększających ekspresję metaloproteinaz, które są odpowiedzialne za niszczenie włókien kolagenowych i elastyny. Koenzym Q10 jest uważany za czynnik redukujący powstawanie reaktywnych form tlenu oraz uszkodzeń DNA wywołanych przez promieniowanie UV. Badania pokazały inhibicyjny wpływ koenzymu Q10 na poziomy MMP-1, PGE-2 oraz Il-6 (testy ELISA) w hodowli ludzkich fibroblastów skóry, co potwierdziło ochronny wpływ koenzymu na skórę w procesie fotostarzenia [6].

Poziom nawilżenia i spójność warstwy rogowej naskórka to ważne czynniki wpływające na wygląd skóry. Obecność akwaporyn oraz innych białek tworzących otoczkę rogową przyczynia się do zwiększenia spójności keratocytów, co polepsza utrzymanie prawidłowego stanu nawilżenia. Brazylijscy naukowcy badali wpływ ekstraktu z *Piptadenia colubrina* na ekspresję genów kodujących wspomniane białka. Eksperymenty prowadzono w warunkach *in vitro* inkubując hodowlę ludzkich keratocytów z badanym ekstraktem. Następnie przy użyciu metody Real Time PCR mierzono poziom ekspresji genów dla akwaporyny-3, lorykryny, inwolukryny oraz filagryny. Uzyskane wyniki, sugerują, że badany ekstrakt z *Piptadenia colubrina* przyczynia się do wzrostu nawodnienia naskórka i indukuje ekspresję genów dla białek otoczki rogowej, co przyczynia się do wzrostu kohezji w obrębie warstwy rogowej, a tym samym pozwala zatrzymywać wodę i substancje nawilżające w skórze. Autorzy podkreślają przydatność zastosowania rośliny jako wartościowego surowca w kosmetologii [16].

Katepsyna jest zaangażowana w mechanizmy regulatorowe w obrębie skóry i posiada zdolność do degradacji włókien kolagenowych. W eksperymentach *in vivo* i *in vitro* badano rolę katepsyn B, D, G i K w zjawisku fo-

tostarzenia. Metody immunohistochemiczne posłużyły do wykrycia zmian zachodzących w skórze pod wpływem długotrwałej ekspozycji na promieniowanie UV. Technika Western blot analizowano natomiast poziom ekspresji katepsyn w fibroblastach, w których wcześniej indukowano fotostarzenie. Za pomocą metody RT-PCR określono poziom mRNA dla tych enzymów w skórze i w fibroblastach. Uzyskane wyniki sugerują, że katepsyny można zastosować jako marker zjawiska starzenia się skóry [26].

Korzystny efekt hormonu wzrostu w procesie gojenia się ran jest powiązany ze stymulacją IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1). Badania przeprowadzone na hodowli fibroblastów oraz keratynocytów, prowadzonych w różnych stężeniach hormonu wzrostu pozwoliły na ocenę proliferacji fibroblastów, migracji keratynocytów oraz poziomu nowosyntetyzowanego IGF-1 (technika RT-PCR). Uzyskane wyniki sugerują, że hormon wzrostu wzmacnia miejscową produkcję IGF-1, który aktywuje proliferację fibroblastów oraz migrację keratynocytów, co może zostać wykorzystane w miejscowym leczeniu ran [14].

Poznanie mechanizmów kontrolujących procesy syntezy, regeneracji i starzenia się skóry jest kluczowe w zrozumieniu fizjologii oraz patologii skóry, a także w umiejętnym zastosowaniu syntetycznych i naturalnych kosmetyków utrzymujących dobrą kondycję skóry. Wykorzystanie technik biologii molekularnej, biotechnologii oraz metod inżynierii tkankowej pozwoliło na realizację tych zadań, co istotnie wpłynęło na wyjaśnienie takich mechanizmów, jak gojenie się ran czy kancerogeneza, z jednoczesnym poszukiwaniem metod terapeutycznych licznych schorzeń skóry.

## Bibliografia

1. Adamczyk A., Zastosowania współczesnych osiągnięć biologii molekularnej w medycynie, *Onkologia Info* 2010, 7, 2: 58–66.
2. Bikle D.D., Vitamin D regulated keratinocyte differentiation, *J Cell Biochem* 2004, 1: 92 (3): 436–44.
3. Cho Y.H., Kim J.H., Park S.M., Lee B.C., Pyo H.B., Park H.D., New cosmetic agents for skin whitening from *Angelica dahurica*, *Cosmet Sci* 2006, 57 (1): 11–21.
4. Chomiczewska D., Trznadel-Budźko E., Kaczorowska A., Rotsztejn H., Znaczenie komórek Langerhansa w układzie immunologicznym skóry, *Pol Merk Lek* 2009, 26: 153, 173.
5. Dai G., Freudenberger T., Zipper P., Melchior A., Grether-Beck S., Rabausch B., de Groot J., Twarock S., Hanenberg H., Homey B., Krutmann J., Reifemberger J.,

- Fischer J.W., Chronic Ultraviolet B Irradiation Causes Loss of Hyaluronic Acid from Mouse Dermis Because of Down-Regulation of Hyaluronic Acid Synthases, *Am J Pathol* 2007, 171 (5): 1451–1461.
6. Fuller B., Smith D., Howerton A., Kern D. Anti-inflammatory effects of CoQ10 and colorless carotenoids, *J Cosmet Dermatol* 2006, 5 (1): 30–38.
  7. Gojniczek K., Garnarczyk A., Pytel A., Hodowle komórek in vitro w kosmetologii, *Wiad Lek* 2005, 58 (1–2): 71–77.
  8. [www.kosmopedia.org/o\\_kosmetykach/kosmetyki\\_a\\_testy\\_na\\_zwierzet](http://www.kosmopedia.org/o_kosmetykach/kosmetyki_a_testy_na_zwierzet).
  9. [www.osmosisskincare.com/research/files/chlorella-extract-on-skin.pdf](http://www.osmosisskincare.com/research/files/chlorella-extract-on-skin.pdf).
  10. Ito K., Tanaka K., Nishibe Y., Hasegawa J., Ueno H., GABA-synthesizing enzyme, GAD67, from dermal fibroblasts: evidence for a new skin function, *Biochim Biophys Acta* 2007, 1770 (2): 291–296.
  11. Kawakubo T., Yasukochi A., Okamoto K., Okamoto Y., Nakamura S., Yamamoto K., The role of cathepsin E in terminal differentiation of keratinocytes, *Biological Chemistry* 2011, 392 (6): 571–585.
  12. Kłyszewko-Stefanowicz L., *Ćwiczenia z biochemii*, PWN, Warszawa 2005: 181–198.
  13. Korcz A., Lipiński D., Mikołajczyk-Stecyna J., Słomski R., Synteza cDNA na matrycy RNA, [w:] *Analiza DNA – teoria i praktyka*, Wydawnictwo Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, Poznań 2008: 176–182.
  14. Lee S.W., Kim S.H., Kim J.Y., Lee Y., The effect of growth hormone on fibroblast proliferation and keratinocyte migration, *Reconstr Aesthet Surg* 2010, 63 (4): 364–369.
  15. Moon Young K., Sang Eun L., Jae Yong Ch., Soo-Chan K., Retinoid Induces the Degradation of Corneodesmosomes and Downregulation of Corneodesmosomal Cadherins: Implications on the Mechanism of Retinoid-induced Desquamation, *Ann Dermatol* 2011, 23 (4): 439–447.
  16. Pereda Mdel C., Dieamant Gde C., Eberlin S., Werka R.M., Colombi D., Queiroz M.L., Di Stasi L.C., Expression of differential genes involved in the maintenance of water balance in human skin by *Piptadenia colubrina* extract, *J Cosmet Dermatol* 2010, 9 (1): 35–43.
  17. Piķuła M., Trzonkowski P., *Biologia komórek macierzystych naskórka oraz ich znaczenie w medycynie*, *Post Hig Med Dosw (online)* 2009, 63: 449–456.
  18. Potargowicz E., *Perspektywy biologii molekularnej w kosmetologii*, *Pol J Cosmetol* 2011, 14 (1): 2–16.
  19. Proksch E., Brandner J., Jensen J.M., The skin: an indispensable barrier, *Exper Dermatol* 2008, 17 (12): 1063–1072.
  20. Sawicki W., *Histologia*, PZWL, Warszawa 2005: 515–522.
  21. Stryer L., *Biochemia*, PWN, Warszawa 2003: 61–62.
  22. Szalata M., Pławski A., Słomski R., *Elektroforeza białek w żelu poliakrylamidowym*, [w:] *Analiza DNA – teoria i praktyka*, Wydawnictwo Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, Poznań 2008: 503–511.

23. Truong A.B., Kretz M., Ridky T.W., Kimmel R., Khavari P.A., P63 regulates proliferation and differentiation of developmentally mature keratinocytes, *Genes & Develop* 2006, 20 (22): 3185–3197.
24. Yuto K., Yuri O., Kouichi A., Comparison of the inhibitory effects of vitamin E analogues on melanogenesis in mouse B16 melanoma cells, *Cytotechnology* 2009, 59 (3): 183–190.
25. Zegarska B., Woźniak M., Wpływ estrogenu na zmiany zachodzące w skórze, *Przeegl Menop* 2007, 4: 233–238.
26. Zheng Y., Lai W., Wan M., Maibach H.I., Expression of cathepsins in human skin photoaging, *Skin Pharmacol Physiol* 2011, 24 (1): 10–21.