

Molekularne podstawy pigmentacji skóry.

Etiologia i profilaktyka hiperpigmentacji

Molecular basis of skin pigmentation.
Etiology and prophylaxis of hyperpigmentation

WSTĘP

Hiperpigmentacja to zaburzenia procesów pigmentacyjnych związane z ogniskowym lub uogólnionym zwiększeniem ilości melaniny [1]. Stan ten

objawia się przebarwieniami skóry występującymi w postaci plam o różnej wielkości i różnych odcieniach, od jasnobrązowego do ciemnobrązowego.

Monika Engler-Jastrzębska¹
Anna Kamm^{1,2}

¹ Wydział Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu
Wyższa Szkoła Zdrowia w Gdańsku
ul. Pelplińska 7
80-335 Gdańsk
E: anna.kamm@gumed.edu.pl
M: + 48 602 292 255

² Katedra i Zakład Chemii Medycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 1
80-211 Gdańsk

» 276

STRESZCZENIE

Zaburzenia pigmentacyjne są powszechnym problemem związanym z wyraźnie zmniejszonym lub zwiększonym poziomem pigmentu w skórze. Charakterystyczna jest różnorodność postaci zmian, znanych jako hipopigmentacja oraz hiperpigmentacja.

Tematyka pracy obejmuje hipermelanozy, wynikające z nadmiernej ilości barwnika w skórze, takie jak: ostuda, piegi, plamy soczewicowate, hiperpigmentacja pozapalna oraz przebarwienia wynikające z reakcji fototoksycznych lub fotoalergicznnych.

Celem pracy było omówienie podstawowych mechanizmów regulujących pigmentację skóry, a także analiza najczęściej występujących zaburzeń hiperpigmentacyjnych pod kątem etiologii, mechanizmu powstawania oraz profilaktyki.

Duże znaczenie w zapobieganiu powstawania zaburzeń barwnikowych stanowi fotoprotekcja, uznawana za metodę prewencji przed skutkami niekorzystnego oddziaływania promieni słonecznych. Wyróżnia się dwa rodzaje czynników chroniących skórę przed promieniowaniem UVB oraz UVA, każdy z nich ma ważne znaczenie dla ochrony przed powstawaniem hiperpigmentacji. Niezwykle ważnym aspektem są również naturalne substancje promieniochronne, zwiększające efektywność filtrów UV oraz antyoksydanty.

Wyjaśnienie podłoża pigmentacji skóry oraz złożonych procesów wpływających na powstawanie dyschromii ułatwia identyfikację określonych nieprawidłowości i dobór skutecznych metod leczenia.

ABSTRACT

Pigmentation disorders are a common problem associated with markedly reduced or increased levels of pigment in the skin. The variety of forms of changes known as hypopigmentation and hyperpigmentation are most common.

The subject of the work includes hypermelanosis, resulting from excessive amount of pigment in the skin, such as: chloasma, freckles, lentigo, post-inflammatory hyperpigmentation and discoloration resulting from phototoxic or photoallergic reactions.

The aim of the work is to discuss the basic mechanisms regulating skin pigmentation, as well as to analyze the most common hyperpigmentation disorders in terms of etiology, mechanism of formation and prophylaxis.

Photoprotection was very important in preventing the occurrence of pigmental disorders. This is considered a method of protection against the effects of adverse sunrays. There are two types of factors that protect the skin against UVB and UVA radiation, each of them is important for protection against hyperpigmentation. An extremely important aspect are also natural UV-protective substances and antioxidants increase the effectiveness of UV filters.

Explanation of the underlying pigmentation of the skin and complex processes affecting the formation of dyschromia facilitates the identification of specific abnormalities and the selection of effective treatment methods.

otrzymano / received
25.02.2019

poprawiono / corrected
03.03.2019

zaakceptowano / accepted
17.03.2019

Słowa kluczowe: pigmentacja, melanogeneza, malanina, zaburzenia barwnikowe, etiologia hiperpigmentacji, fotoprotekcja, filtry UV

Keywords: pigmentation, melanogenesis, melanin, pigmental disorders, etiology of hyperpigmentation, photoprotection, UV filters.

Badania naukowe donoszą, iż najczęściej występujące dyschromie to: przebarwienia wynikające z reakcji fototoksycznych (27,5%), piegę (23%), ostuda (21%), plamy soczewicowane (19%), bielactwo nabyte (9,5%) [2]. Zaburzenia pigmentacji stwierdza się u 35% kobiet po 30 roku życia i u 90% kobiet po 50 roku życia [3]. Udowodniono, że melasma występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Badania przeprowadzone w Brazylii wykazały różnice w stosunku 114:39, w Singapurze 115:21 i w Indiach 6:1 [4]. W populacyjnym badaniu przeprowadzonym w 2013 r., w którym uczestniczyło 515 dorosłych pracowników kampusu uniwersyteckiego Botucatu, Sao Paulo State University, SP (Brazylia), zaburzenia pigmentacyjne (melazmę) stwierdzono u 34% kobiet i u 6% mężczyzn [5]. W innym badaniu przeprowadzonym w Indiach wśród 120 pacjentów z melasmą – 25,8% stanowili mężczyźni [6].

Nie bez znaczenia jest również wyraźne obniżenie jakości życia osób, u których pojawiają się zmiany skórne, w tym również przebarwienia, zmieniając w widoczny sposób wygląd zewnętrzny. Subiektywne postrzeganie własnego wyglądu jako gorszego może mieć istotny wpływ na obniżenie własnej wartości i jakości życia. Widoczne dla otoczenia zmiany skórne zdecydowanie określane są przez pacjentów jako przeszkoda w życiu codziennym [7, 8].

Dermatologiczny wskaźnik jakości życia DLQL (*dermatology life quality index*) daje możliwość pomiaru jakości życia osobom dorosłym z manifestacjami skórnymi, towarzyszącymi przebiegającym chorobom. Badania wyraźnie wskazują na jego obniżenie szczególnie u mężczyzn i osób z wyższym wykształceniem [8]. Konsensusy dermatologiczne zalecają wręcz, aby DLQL stał się jedną z wytycznych przy wyborze metody terapeutycznej w przebiegu leczenia także chorób skóry [9].

Problem przebarwień jest zatem dość powszechny i uzasadniona jest szeroka analiza, zarówno pod względem etiologii, profilaktyki, jak i leczenia.

MOLEKULARNE PODSTAWY PIGMENTACJI SKÓRY

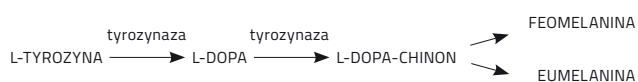
Za kolor naszej skóry odpowiadają pigmenty melaninowe, wytwarzane przez wyspecjalizowane komórki zwane melanocytami, wywodzące się z grzebienia nerwowego (struktura ektodermalna). Wraz z zamknięciem cewy nerwowej, migrują one jako melanoblasty (embrionalne prekursor melanocytów) do naskórka i mieszków włosowych podczas procesu embriogenezy, a dokładnie w czasie drugiego miesiąca rozwoju embrionalnego [10–13]. Synteza melaniny odbywa się wewnątrz wyspecjalizowanych organelli melanocytów, zwanych melanosomami [14, 15]. Są to zawierające barwnik ziarnistości, które powstają w melanocytach w trakcie wytwarzania melaniny.

Melanocyty wytwarzają dwa chemicznie różne typy melaniny: brązowo-czarną lub ciemną eumelaninę, będącą nierozpuszczalnym polimerem i feomelaninę – czerwono-żółty rozpuszczalny polimer [16–18]. Istnieją również dwa typy melanosomów – sferoidalne i elipsoidalne. W melanosomach sferoidalnych występuje feomelanina – noszą one nazwę

feomelanosomy, natomiast melanosomy elipsoidalne nazywane są eumelanosomami, ponieważ zawierają eumelaninę [14].

Proces syntezy i dystrybucji melaniny nazywany jest melanogenezą. Główną rolę odgrywa w nim enzym tyrozynaza, która katalizuje konwersję L-tyrozyny do L-3,4-dwuhydroksyfenyloalaniny (L-DOPA- 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine), a następnie utlenienie do L-DOPA- chinonu [19, 20] (rys.1). Synteza melaniny rozpoczyna się hydroksylacją aminowego końca aminokwasu tyrozyny. Reakcja ta zachodzi przy udziale tyrozynazy i jej efektem jest powstanie DOPA-chinonu. Jeżeli w melanosomach brak jest innych komponentów enzymatycznych związków ten ulega przemianie tworząc DOPA-chrom (*Dopachrome*), a następnie DHI (5,6-dihydroxyindole) – melaninę, czarną, nierozpuszczalną formę pigmentu. W melanosomach występują jeszcze dwa inne enzymy DCT (*Dopachrome tautomeraze*) i TRP1 (*tyrosinase-related protein 1*), które mają zdolność modyfikowania melanin. W wyniku oddziaływania DCT zamiast DHI powstaje jego karboksylowa pochodna – DHICA (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid), dając melaninę jaśniejszej barwy, nazywaną DHICA-melanią. Poza opisanymi dwoma formami eumelaniny w melanosomach może być produkowana również feomelanina. Do jej syntezy dochodzi wówczas, gdy wewnątrz melanosomów występują duże ilości aminokwasów bogatych w siarkę, np. cysteina lub glutation [21, 22].

Większość naturalnych melanin jest mieszaniną zawierającą eumelaninę i feomelaninę w różnych proporcjach. Na rodzaj wytwarzanej melaniny wpływa funkcjonowanie enzymów melanogennych i dostępność substratów. Ukierunkowanie szlaku melanogenezy w kierunku eumelanogenezy lub feomelagenezy zależy od procesów modyfikujących DOPA-chinon. Jeżeli w melanocytach przeważają aminokwasy zawierające siarkę, wówczas DOPA-chinon łączy się z grupami -SH (grupa tiolowa) i powstaje cysteinyloDOPA (5-S-cysteinylodopa) – prekursor feomelaniny. Natomiast jeżeli brakuje cysteiny i glutationu powstaje eumelanina [19].



Rys. 1 Synteza dwóch rodzajów melaniny. Źródło: Opracowanie własne

Proces pigmentacji regulowany jest zarówno przez czynniki zewnętrzne, takie jak: promieniowanie UV (*ultraviolet*), leki oraz substancje pozyskiwane z roślin, jak i wewnętrzne: endokrynne, parakrynne i autokrynne. Czynniki wpływające stymulująco na pigmentację skóry wytwarzane przez keratynocyty to: α -MSH (*alpha-melanocyte stimulating hormone*), ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone*), tlenek azotu (NO), prostaglandyna E2 (PGE2- *prostaglandin E2*), prostaglandyna F2 α (PGF2 α - *prostaglandin F2 α*), endotelina-1 (ET-1- *endothelin 1*), leukotrien D4 (*leukotriene D4*), leukotrien C4, czynnik stymulujący kolonie

granulocytarno-makrofagowe GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów bFGF (*basic fibroblast growth factor*), czynnik wzrostu komórek macierzystych SCF (*stem cell factor*), czynnik wzrostu hepatocytów HGF (*hepatocyte growth factor*). Czynniki hamujące melanogenezę wytwarzane przez keratynocyty to: interleukiny (IL-1 α , IL-1 β , IL-6), transformujący czynnik wzrostu β TGF- β (*transforming growth factor*), czynnik martwicy nowotworów α TNF- α (*tumor necrosis factor*), czynnik wzrostu nerwów NGF (*nerve growth factor*). Substancje wytwarzane przez melanocyty, stymulujące pigmentację skóry to: α -MSH, ACTH, kortykoliberyna, tlenek azotu (NO), prostaglandyna E2 (PGE2), prostaglandyna F2 α (PGF2 α), leukotrien B4, natomiast substancje hamujące melanogenezę wytwarzane przez melanocyty to: interleukiny (IL-1 α , IL-1 β , IL-6). Fibroblasty również mogą stymulować bądź hamować melanogenezę, do substancji stymulujących wytwarzanych przez fibroblasty należą: zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), czynnik wzrostu komórek macierzystych SCF, czynnik wzrostu hepatocytów HGF, natomiast do czynników hamujących melanogenezę: transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) [11, 23].

Na poziomie endokrynnym dużą rolę w regulacji melanogenezy odgrywa: ACTH- hormon adrenokortykotropowy, hormon α stymulujący melanocyty (α -melanotropina, α -MSH), a także estrogeny. ACTH oraz α -MSH regulują melanogenezę na wszystkich trzech poziomach, autokrynnie, parakrynnie i endokrynnie.

UVR (*ultraviolet radiation*) jest najważniejszym czynnikiem zewnętrznym w regulacji melanogenezy. Promieniowanie UV stymuluje parakrynnie i autokrynnie czynniki wpływające na melanogenezę z wyjątkiem TGF- β [18, 23].

Z badań wynika, że stymulująco na proces melanogenezy wpływają niektóre substancje lecznicze, m.in.: tetracyklina, doksycyklina, neuroleptyki (chlorpromazyna), nikotyna (w zależności od stężenia), sildenafil, werdenafil (inhibitory fosfodiesterazy typu 5), cilostazol (inhibitor fosfodiesterazy typu 3), dietylostilbestrol (syntetyczny estrogen), nitroprusydek sodu (donor tlenu azotu). Hamująco na melanogenezę wpływają m.in.: antybiotyki aminoglikozydowe (streptomycyna, amikacyna, gentamycyna, kanamycyna, netylmicyna), fluorochinolony (ciprofloksacyna, lomefloksacyna, moksifloksacyna, sparfloksacyna, norfloksacyna), neuroleptyki (tiorydazyna), nikotyna (w zależności od stężenia), ketoprofen, paracetamol, metformina, kaptopril, chlorochina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, amoksapina, doksepina, klomipramina, dezypramina, imipramina, maprotylina, nortryptylina, trimipramina, protryptylina) [23].

Czynniki regulujące melanogenezę wpływają na aktywność wewnątrzkomórkowych kaskad sygnalizacyjnych, dzięki czemu oddziałują na melanocyty. Wyróżnia się następujące kaskady sygnalizacyjne biorące udział w regulacji melanogenezy: kaskada sygnalizacyjna cAMP (*cyclic adenosine*

monophosphate)/PKA (*protein kinase A*)/CREB (*CRE-binding protein*)/MITF (*microphthalmia associated transcription factor*), kaskada sygnalizacyjna PLC (*phospholipase C*)/DAG (*diacylglycerol*)/PKC β (*protein kinase C beta*), kaskada sygnalizacyjna NO (tlenek azotu)/cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*)/PKG (*protein kinase G*) i kaskada MAPK (*mitogen activated protein kinase*) [23].

Każdy melanocyt połączony jest przez dendryty z około 30–40 keratynocytami, tworząc w ten sposób naskórkową jednostkę melaniny zlokalizowaną w obrębie połączenia skórno-naskórkowego. Takie połączenie umożliwia przeniesienie dojrzałych melanosomów do cytoplazmy keratynocytów. Opisano różne mechanizmy tego transferu, takie jak egzocytoza, cytofagocytoza, fuzja błon plazmatycznych i transfer przez pęcherzyki błonowe [18, 20].

Na fenotypową różnorodność pigmentacji wpływa wielkość i liczba melanosomów, ilość i rodzaj melaniny oraz transfer i dystrybucja melaniny w keratynocytach [17, 18, 24]. Nie jest ona spowodowana zmiennością liczby melanocytów, ponieważ ich ilość jest względnie stała w różnych grupach etnicznych. U osobników ciemnoskórych melanosomy są większe, liczniejsze i wydłużone, co powoduje opóźnioną degradację keratynocytów, a w konsekwencji zwiększoną widoczną pigmentację [17, 18, 24]. Różnice te, w melanosomach są obecne już przy urodzeniu i nie są wynikiem działania czynników zewnętrznych, takich jak promieniowanie ultrafioletowe UVR [18, 24].

Melanina, będąca wyznacznikiem koloru skóry, włosów i oczu, odgrywa również kluczową rolę w fotoprotekcji ze względu na zdolność do absorbowania promieniowania ultrafioletowego UVR [18, 25]. Skuteczność fotoprotekcyjna melaniny wynosi około 1,5–2,0 SPF (wskaźnik ochrony przed słońcem), dochodzić może nawet do 4 SPF. Oznacza to, że melanina pochłania od 50% do 75% UVR. Wskaźnik SPF równy 2 zapewnia podwojenie ochrony skóry przed oparzeniem słonecznym [26]. Dzięki tym właściwościom chroni skórę przed fotostarzeniem oraz powstawaniem nowotworów skóry. Pełni też funkcję antyoksydacyjną, bierze udział w procesie neutralizacji wolnych rodników i reaktywnych form tlenu [12]. Szczególną rolę odgrywa tu białko TRP-1 (podobnie jak tyrozynaza, TRP-1 i TRP-2 znajdują się w melanosomach), które zachowuje się jak peroksydaza i zapewnia ochronę przed stresem oksydacyjnym [12].

Udowodniono, iż feomelanina jest fotolabilna, wykazuje działanie fotouczulające i nie chroni skóry przed niekorzystnym działaniem promieniowania UV. Eumelanina jest fotostabilnym polimerem o właściwościach fotoprotekcyjnych, mającym większą odporność na degradację i zdolność do neutralizacji reaktywnych form tlenu, ROS (*reactive oxygen species*) [27]. Ważny jest stosunek procentowy między tymi dwoma typami melaniny, gdyż warunkuje on protekcyjne działanie pigmentu i kolor skóry [11].

W zależności od rodzaju zabarwienia skóry, wśród ludzi wyróżniamy trzy główne rasy:

- celtycka – osoby o bardzo jasnej skórze i włosach blond lub rudych, posiadają małą ilość melanosomów, osoby te nie powinny się opalać, ponieważ ich skóra zawsze ulega oparzeniu;
- kaukaska – osoby o jasnej, mniej lub bardziej matowej skórze, posiadają liczne melanosomy wypełnione melaniną, ich skóra opala się podczas ekspozycji na słońce;
- negroidalna – osoby o skórze czarnej, posiadają bardzo liczne melanosomy, które intensywnie barwią skórę [28, 29].

Eumelanina jest głównym rodzajem melaniny u osób o ciemnej skórze i włosach. Feomelanina natomiast najczęściej występuje u osób z rudymi włosami i fototypami skóry I i II, u których częściej występują guzy skóry [16–18]. U osób rasy czarnej występuje tylko eumelanina, wśród ludności rasy celtyckiej – feomelanina, natomiast u osób rasy kaukaskiej występują oba te barwniki, a ich proporcje wpływają na zabarwienie skóry [28].

Najbardziej powszechnym i najczęściej stosowanym systemem używanym do odróżniania fenotypów pigmentacji skóry jest klasyfikacja Fitzpatricka utworzona w 1975 roku. Charakteryzuje sześć fototypów (I–VI) poprzez ocenę rumienia i nabytej pigmentacji po ekspozycji na UVR [18, 30] (tab. 1). Klasyfikacja ta opiera się na kwestionariuszu, w którym osoby oceniają swoją wrażliwość na rumień i zdolność opalania 24 godziny i 7 dni po pierwszej, niezabezpieczonej ochroną przeciwsłoneczną ekspozycji na słońce na początku lata. Pierwotnie system klasyfikacji został stworzony w celu skategoryzowania skóry kaukaskiej na cztery fototypy (od I do IV), ze zmniejszającą się wrażliwością na rumień i zwiększającą się zdolnością opalania. W późniejszym czasie dodano skórę typu V dla osobników o brązowej skórze pochodzenia azjatyckiego i latynoamerykańskiego oraz typu VI dla ciemnej skóry afrykańskiej. Pierwsze cztery fototypy (I–IV) są zatem oparte na odpowiedzi klinicznej na promieniowanie UV, natomiast typy V i VI opierają się na konstytutywnej pigmentacji lub pochodzeniu etnicznym [15].

Tabela 1 Fototypy skóry wg Fitzpatricka

| Fototyp | Kryteria klasyfikacji |
|---------|--------------------------------------------------|
| I | Zawsze oparzenie, brak opalenizny |
| II | Zawsze oparzenie, słaba opalenizna |
| III | Czasami oparzenie, średnia opalenizna |
| IV | Nigdy oparzenie, zawsze opalenizna |
| V | Umiarkowana pigmentacja, skóra naturalnie ciemna |
| VI | Mocna pigmentacja, skóra czarna |

Źródło: [15]

ETIOLOGIA HIPERPIGMENTACJI SKÓRY

Na świecie istnieje bardzo duża różnorodność koloru skóry, co wiąże się z wieloma zaburzeniami układu pigmentowego od hipopigmentacji do hiperpigmentacji [31].

Długotrwała ekspozycja na promienie słoneczne wywołuje efekt opalenia skóry, ale często powoduje również powstawanie zaburzeń pigmentacji skóry i przebarwienia. Rozróżnić można dwa rodzaje efektów promieniowania na skórę: natychmiastowe i opóźnione. Reakcje natychmiastowe indukowane są głównie przez promieniowanie UVB, wywołują powstawanie wolnych rodników oraz uwolnienie mediatorów zapalnych (histamina, serotonina, prostaglandyna), co w konsekwencji powoduje powstanie rumienia i obrzęku. Reakcje opóźnione indukowane są głównie przez promieniowanie UVA i prowadzą do tzw. elastozy słonecznej i przedwczesnego starzenia się skóry [15]. Udowodniono udział promieniowania UVA w kancerogenezie nowotworów pochodzenia nabłonkowego oraz czerniaka złośliwego, wykazano również jego działanie immunosupresyjne [32].

Ekspozycja na promieniowanie UV powoduje raka skóry, w tym raki podstawnokomórkowe, BCC (*carcinoma basocellulare*) i raki płaskonabłonkowe, SCC (*carcinoma spinocellular*), które są rakami pochodzącymi z keratynocytów oraz czerniaka złośliwego, MM (*melanoma malignum*) powstającego z melanocytów. Hiperpigmentacje, nawet mniej nasilone, powodują psychospołeczne cierpienie i negatywny obraz samego siebie oraz obniżenie jakości życia [15].

Etiologia hiperpigmentacji ma często złożone podłoże i wynika niekiedy z oddziaływania kilku czynników, co wiąże się z trudnościami diagnostycznymi i terapeutycznymi.

Wiele endogennych i egzogennych czynników wpływa na aktywację syntezy melaniny, a dokładnie aktywację szlaków sygnałowych lub poszczególnych ich składowych. Do czynników aktywujących syntezę melaniny zalicza się: promieniowanie słoneczne, czynniki hormonalne i zaburzenia wydzielania wewnętrznego (ciąża, menopauza, antykoncepcja, nadczynność tarczycy, schorzenia jajników, w tym zespół policystycznych jajników, PCOS (*polycystic ovary syndrome*), czynniki genetyczne, fototoksyczne działanie niektórych leków, schorzenia układowe (choroba Addisona, hemochromatoza, porfirie) [1, 33].

Na poziomie molekularnym i biochemicznym na powstawanie zaburzeń barwnikowych skóry mogą mieć wpływ: biochemiczne zaburzenia syntezy melaniny, zmiana ilości melanocytów lub zaburzenia formowania, dojrzewania lub transportu melanosomów [1]. W zależności od umiejscowienia w skórze skumulowanego barwnika, przebarwienia możemy podzielić na:

- naskórkowe (powierzchnowe), powstające w wyniku kumulacji w naskórku nadmiernej ilości melanocytów lub nadprodukcji melaniny;
- skórne (głębokie), powstające wówczas, gdy nadmierna ilość melaniny gromadzi się w warstwie brodawkowej skóry właściwej;
- mieszane, powstają, gdy barwnik gromadzi się zarówno w naskórku jak i skórze właściwej [3].

Zaburzenia barwnikowe

Do najczęstszych zaburzeń barwnikowych określanymi jako hiperpigmentacja należą:

- **Ostuda (melasma, chloasma)**

Zaburzenie objawiające się dobrze odgraniczonymi, nieregularnymi plamami barwy żółtobrunatnej lub ciemnobrunatnej, występującymi na twarzy (czoło, okolice ust, górna część policzków) i szyi. Zmiany pigmentacyjne występują symetrycznie i dotyczą przede wszystkim kobiet. Mechanizm powstawania zaburzeń wskazuje na wzrost liczby i aktywności melanocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz możliwość wystąpienia zmian skórno-naskórkowych. Zmiany zaliczane są do zaburzeń o podłożu hormonalnym, w których szczególną uwagę zwraca się na żeńskie hormony płciowe (estrogeny, progesteron) jako przyczynę powstawania zmian. Udowodniono, że wysoki poziom tych hormonów wpływa stymulująco na proces melanogenezy [15]. Istnieje również wyraźna predyspozycja genetyczna, ponieważ ponad 40% pacjentów zgłosiło występowanie dyschromii u krewnych [34]. Zmiany nasilają się podczas ekspozycji na słońce. Melasma może pojawiać się w czasie ciąży, podczas stosowania antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej, a także u kobiet, u których stwierdzono guzy hormonalnie czynne, guzy jajników, schorzenia tarczycy. Może pojawiać się w następstwie działania substancji fototoksycznych lub fotoalergicznymi zawartych w kosmetykach. Do czynników wyzwalających zalicza się również: stosowanie leków sterydowych, spożywanie niektórych produktów żywnościowych, pasożytnictwo jelitowe, hepatopatie, procesy zapalne skóry oraz stresujące wydarzenia [1, 11, 29, 34, 35].

Plamy pojawiające się w czasie ciąży w większości przypadków ustępują samoistnie po porodzie. U kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną nie zawsze ustępują po zaprzestaniu terapii. W przypadku, gdy nie stwierdza się zaburzeń hormonalnych melasma może być konsekwencją wieloletniej ekspozycji na słońce [36].

W związku z tym, że schorzenie to występuje niekiedy również u mężczyzn, u których stwierdza się te same kliniczne i histopatologiczne cechy zmian co u kobiet, niektórzy autorzy wskazują, że żeńskie hormony płciowe mogą nie być najistotniejszym czynnikiem przyczynowym choroby [34].

- **Piegi**

Genetycznie uwarunkowane zmiany barwnikowe, których powstawaniu towarzyszy miejscowy wzrost ilości wytwarzanej melaniny przez niezmienną liczbę melanocytów. Piegi (*Ephelides*) są hiperpigmentacją charakterystyczną głównie dla wieku dziecięcego, przeważnie pojawiają się na nosie i policzkach, ale również na plecach i kończynach, wraz z wiekiem najczęściej zanikają. Są niewielkimi, wyraźnie odgraniczonymi plamkami o żółcistej lub ciemnobrązowej barwie, zazwyczaj wielkości 2-5 mm. Intensywność zabarwienia zależy od stopnia ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Ciemnieją w okresie lata, w miesiącach zwiększonego nasłonecznienia,

bledną w okresie zimowym. Występują na obszarach skóry narażonej na działanie słońca u osób o jasnej karnacji, większą liczbę piegów obserwuje się u osób o rudym kolorze włosów, szczególnie predysponowane są fototypy I i II. Piegi należą do zmian łagodnych, nie wymagają leczenia, a zastosowanie zabiegów rozjaśniających ma na celu jedynie ujednoczenie koloru skóry [1, 20, 29, 35].

- **Plamy soczewicowate starcze**

Plamy soczewicowate starcze (*Lentigo senilis*) to zmiany pojawiające się w wieku starczym, szczególnie w miejscach przewlekle narażonych na działanie promieniowania UV (twarz, dekolt, ramiona, grzbiety rąk). Przebarwienia te, o ciemnobrązowej barwie mogą osiągać średnicę 1 cm lub więcej oraz bardziej lub mniej regularne brzegi. Ilość oraz wielkość zmian ulega zwiększeniu wraz z wiekiem. Za mechanizm powstawania uważa się wzrost liczby melanocytów oraz zwiększone wytwarzanie melaniny. Keratynocyty aktywują sąsiadujące melanocyty przez wydzielanie cytokin stymulujących komórki barwnikowe, takich jak ET-1 oraz mSCF (*mouse stem cell factor*). W plamach starczych wykazano podwyższoną ekspresję ET-1 (cytokiny stymulujące melanocyty) w keratynocytach oraz jej receptora ETB (*endothelin receptor type B*) na powierzchni melanocytów, także błonowego SCF. Prowadzi to do podwyższonej ekspresji tyrozynazy, a w konsekwencji do zwiększonej produkcji melaniny. ET-1 (*endothelin 1*) wykazuje podwójny efekt stymulujący na produkcję melaniny przez ludzkie melanocyty [1, 11, 29, 35]. Zmiany te wydają się być trwałe, ponieważ utrzymują się nawet wówczas, gdy unika się dalszej ekspozycji na promieniowanie UV [31].

Udowodniono, że plamy starcze są silnie związane z chroniczną ekspozycją na słońce, z fotouszkodzeniem i zwiększonym ryzykiem raka skóry, szczególnie czerniaka wywodzącego się z plamy soczewicowatej [20, 37, 38].

Wyróżniamy również plamy soczewicowate (*Lentiginosae*) nie związane z wiekiem starczym ani z nasłonecznieniem skóry. Wzrost liczby melanocytów oraz zwiększone wytwarzanie melaniny uwarunkowane są genetycznie. Świadczy o tym fakt, iż zmiany występują od dzieciństwa i mogą być zlokalizowane w każdym miejscu na ciele (nie tylko w okolicach poddanych działaniu UV) oraz na błonach śluzowych. Plamy te są większe od piegów, mają ciemniejsze zabarwienie i są bardziej owalne [1, 35, 36].

- **Hiperpigmentacja pozapalna**

Przebarwienia pozapalne PIH (*postinflammatory hyperpigmentation*) indukowane są przez różne procesy zapalne, które mogą mieć podłoże endogenne lub egzogenne. Z przyczyn wewnątrzpochodnych wymienia się: atopowe zapalenie skóry, trądzik pospolity, łuszczycę, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty, łupież różowy, wyprysk, natomiast przyczyny zewnątrzpochodne obejmują ukąszenia owadów, zabiegi laserowe, peelingi chemiczne, oparzenie skóry lub uczulenie na leki [15, 39].

Udowodniono, że reakcja melanocytów na bodźce zapalne objawia się hiperplazją i nadpobudliwością melanocytów, przez wytwarzanie mediatorów zapalnych (eikozanoidy, cytokiny, ROS, endotelina-1, czynniki komórek macierzystych), ale bez zwiększenia liczby melanocytów. W PIH obserwuje się nacieki limfocytów i melanofagów w pobliżu naczyń krwionośnych i brodawek skórnych, jak również regulację w górę enzymu degradującego kolagen w błonie podstawnej MMP2 (*matrix metalloproteinase 2*). W ostatnich latach zaproponowano dwa mechanizmy histopatologiczne przebarwień pozapalnych: naskórkową lub skórą, zgodnie z odkładaniem pigmentu melaninowego. W hiperpigmentacji naskórkowej występuje zwiększona pigmentacja naskórka, natomiast w skórnej jest wyraźna pigmentacja w obrębie skóry właściwej i zmniejszona pigmentacja naskórka [40].

Przebarwienia pozapalne pojawiają się w postaci plamek lub plam na obszarze skóry uprzednio uszkodzonej lub zmienionej zapalnie, powszechnie obserwowane na obszarach ciała narażonych na słońce: twarz (policzki, obszar żuchwy, czoło, skronie), plecy, przedramiona i tułów [1, 15]. Intensywność i częstość występowania zmian pozapalnych są wyższe u osób o ciemnej karnacji skóry ze względu na zwiększoną reaktywność melanocytów.

Hipermelanoza utrzymuje się zazwyczaj przez wiele miesięcy, a nawet lat po usunięciu czynnika wywołującego. W ostatnich latach wykazano, że ponad połowa badanych zgłosiła, iż PIH utrzymuje się przez rok lub dłużej, a ponad 20% wskazało, że nawet do pięciu lat [1, 41]. Powikłania w postaci pozapalnych przebarwień skóry mogą pojawiać się po zabiegach laserowych, peelingach chemicznych czy zabiegach mikroigłowych, a szczególnie grupę ryzyka stanowią osoby z ciemną pigmentacją i wyższym fototypem skóry [39].

• Przebarwienia wynikające z reakcji fototoksycznych lub fotoalergicznyc

Istnieje grupa zaburzeń barwnikowych pojawiających się w wyniku kontaktu zewnętrznego lub wewnętrznego ze środkami o działaniu światłouczulającym obejmująca reakcje fototoksyczne i fotoalergiczne [1, 42]. Odczyny fototoksyczne zależą od dawki substancji światłouczulającej i pojawiają się już po pierwszym kontakcie z promieniowaniem UV. Mają postać oparzenia słonecznego z hiperpigmentacją. Do substancji fototoksycznych należą: furokumaryny – związki pochodzenia roślinnego, przetwory smołowcowe i ich pochodne: dziegieć, antracen, benzen, toluen, ksylen, fluoresceina, eozyna, niektóre antybiotyki, niektóre niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ – *nonsteroidal antiinflammatory drugs*), błękit metylenowy, siarczany kadmu. Reakcje te najczęściej mają charakter polekowy lub są następstwem kontaktu z substancjami roślinnymi, np. olejkami eterycznymi (*Breloque dermatitis*). Odczyny fotoalergiczne nie zależą od dawki substancji światłouczulającej ani od dawki promieniowania. Warunkiem ich wystąpienia jest powtarzający się kontakt z substancją uczulającą. Klinicznie

przybierają postać wyprysku. Do substancji fotoalergicznyc należą: niektóre NLPZ, sulfonamidy, tetracykliny, tiazidy, leki antyhistaminowe, niektóre substancje zapachowe, perfumy, trankwilizery, alergeny roślinne.

Wykazano, że 70% fototoksycznyc i fotoalergenów uaktywnia na jest przez działanie promieniowania UVA [42].

Do najczęściej występujących zaburzeń barwnikowych wynikających z reakcji fototoksycznyc należą:

1. Breloque dermatitis

Zaburzenia barwnikowe powstają w wyniku oddziaływania promieniowania UV oraz jednego z psolarenów (bergaptenu), co prowadzi do nasilenia melanogenezy. Mechanizm powstawania polega na interakcji olejku bergamotowego zawierającego 5-metoksypsolaren z promieniami UV. Olejek bergamotowy jest stosowany w produkcji niektórych kosmetyków i perfum [29, 36]. Plamy barwnikowe mają barwę brązową do ciemnobrązowej i pojawiają się w miejscach aplikacji perfum (boczne powierzchnie szyi, dekollet), w przypadku rozpylania perfum zmiany mogą być duże i rozległe [1, 29, 36].

2. Przebarwienia polekowe

Zmiany o zróżnicowanym charakterze. Mechanizm powstawania związany jest ze wzrostem liczby melanocytów oraz zwiększeniem ilości melaniny [35]. Mogą być wywołane stosowaniem takich środków jak: leki uspokajające (barbiturany), antybiotyki (tetracykliny), środki przeciwbólowe, leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonilomocznika), moczopędne (furosemid), przeciwpadaczkowe, przeciwartymiczne (amiodaron), sulfonamidy [1].

PROFILAKTYKA HIPERPIGMENTACJI SKÓRY

Ilość promieniowania oddziałującego na skórę człowieka jest zmienna i zależy od wielu czynników, m.in.: położenia geograficznego, klimatu, pory roku, pory dnia, trybu życia, rodzaju wykonywanej pracy, sposobu ubierania się [42, 43].

Skóra posiada naturalne mechanizmy chroniące przed promieniowaniem UV, należą do nich:

- melanina, absorbująca promienie w zakresie UVA, UVB oraz światła widzialnego (gromadzi się ona w komórce docelowej, pomiędzy jądrem komórkowym a powierzchnią zwróconą do światła, chroniąc DNA przed uszkodzeniami);
- komórki warstwy rogowej naskórka odbijające część światła, pod wpływem działania promieniowania UV dochodzi do pogrubienia warstwy rogowej, która ma zdolność zarówno rozpraszania, jak i pochłaniania promieniowania bez szkody dla skóry;
- płaszcz lipidowy pochłaniający światło słoneczne w całym spektrum;
- kwas transurokainowy, jest pochodną histydyny, powstaje na drodze rozpadu filagryny przy udziale histydinazy. W wyniku ekspozycji na promieniowanie UV wzrasta jego stężenie w pocie i naskórku. Ma zdolność pochłaniania promieniowania UV o długości fali 290 nm. W wyniku tej

reakcji dochodzi do izomeryzacji cząsteczki z formy trans do cis, co w konsekwencji powoduje działanie immunosupresyjne [29, 42, 44].

Stopień wrażliwości na światło słoneczne określa fototyp skóry. Wysokie fototypy (ciemna karnacja) wykazują mniejszą wrażliwość skóry i mniejsze ryzyko uszkodzeń w przypadku nadmiernej ekspozycji na słońce. Feomelaninowe typy skóry (jasna karnacja) są bardziej narażone na destrukcyjne działanie UV.

Ochronę zewnętrzną skóry zabezpieczającą przed promieniowaniem UV zapewniają preparaty fotoprotekcyjne. Stanowią one podstawę profilaktyki, zarówno w przypadku zaburzeń pigmentacji, jak i stanów przedrakowych, nowotworów skóry oraz fotostarzenia. Główne składniki środków fotoprotekcyjnych to filtry UV. Ich rolą jest pochłanianie, rozpraszanie lub odbijanie promieniowania. Wyróżnia się 2 grupy substancji fotoprotekcyjnych: filtry fizyczne i chemiczne [45].

Filtry fizyczne (mineralne, nieorganiczne, nierozpuszczalne)

Filtrami fizycznymi są głównie substancje pochodzenia mineralnego, których mechanizm działania polega na odbijaniu całego zakresu promieniowania UV. Należą do nich dwa typy produktów: barwne pigmenty o wielkości cząsteczek 200–300 µm: dwutlenek tytanu (TiO₂), tlenek cynku (ZnO), tlenek żelaza (Fe₂O₃, Fe₃O₄), układ mika-tlenek tytanu (blaszki mikowe pokryte tlenkiem tytanu) oraz pigmenty mikronizowane o wielkości cząsteczek 20–80 nm: tlenek cynku, tlenek tytanu [29, 45]. Barwne pigmenty, ze względu na dużą cząsteczkę, rozpraszają zarówno promienie UV jak i światło widzialne. Pozostawiają jednak na powierzchni skóry biały film (z wyjątkiem tlenków żelaza). Efekt „bielenia skóry” udało się zniwelować dzięki mikronizacji filtrów fizycznych. Pigmenty mikronizowane przepuszczają promieniowanie o długości fali powyżej 400 nm, a pochłaniają i odbijają cały zakres promieniowania UVA i UVB. W recepturach preparatów fotoochronnych zawierających pigmenty mikronizowane konieczne jest wprowadzanie substancji antyzbrylających, ponieważ mikrocząsteczki tlenku cynku lub tytanu wykazują tendencje do kumulowania, tworząc przerwy w jednolitym filmie na powierzchni skóry [28, 29, 45].

Substancje wykorzystywane jako filtry fizyczne tworzą barierę na powierzchni skóry, nie mają zdolności wnikania w głąb naskórka, a ich działanie fotoprotekcyjne nie jest związane z żadnymi reakcjami chemicznymi [28]. Preparaty fotoochronne zawierające pigmenty zmikronizowane są emulsjami typu W/O i polecane są głównie do ochrony skór wrażliwych, alergicznych oraz delikatnych skór niemowląt [28].

W preparatach fotoochronnych zawierających filtry fizyczne najczęściej stosuje się ditlenek tytanu (TiO₂) oraz tlenek cynku (ZnO). Wykazano, że po ekspozycji na promieniowanie UV nanocząsteczki TiO₂ indukowały powstawanie wolnych rodników tlenowych, co w konsekwencji prowadziło do

niszczenia keratynocytów [46]. W celu minimalizowania fotoaktywności ditlenku tytanu powierzchnię nanocząsteczek otacza się silikonem [47].

Od wielu lat prowadzone są badania dotyczące zarówno bezpieczeństwa stosowania nanotechnologii w kosmetyce, jak i zdolności penetracji nanocząstek w głąb skóry [45].

Obecnie, producenci kosmetyków mają obowiązek umieszczenia na opakowaniu produktów informacji dotyczącej obecności nanocząsteczek ditlenku tytanu (Nano-Titanium Dioxide) [48]. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2005 r. w sprawie list substancji niedozwolonych lub dozwolonych z ograniczeniami do stosowania w kosmetykach oraz znaków graficznych umieszczanych na opakowaniach kosmetyków, „Lista substancji promieniochronnych do stosowania w kosmetykach” zawiera jedynie ditlenek tytanu [49], natomiast tlenek cynku stosowany jest powszechnie w Stanach Zjednoczonych [45].

Filtry chemiczne (organiczne, rozpuszczalne)

Filtry chemiczne to związki organiczne o różnej budowie chemicznej, posiadające grupę karboksylową, która pod wpływem energii promieniowania ulega izomeryzacji. Pochłonięte fotony energii świetlnej przekształcane zostają do nieszkodliwego promieniowania długofalowego i wtórnie emitowane jako ciepło [29, 49].

Filtry chemiczne pochłaniają część promieniowania krótkofalowego, natomiast odbijają promieniowanie o długości fali powyżej 380 nm, światło widzialne i IR.

Filtry chemiczne można podzielić na 3 grupy:

- filtry o wąskim spektrum działania, chroniące skórę przed promieniowaniem UVB (280–320 nm);
- filtry o średnio szerokim spektrum działania, chroniące skórę głównie przed promieniowaniem UVA (320–400 nm);
- filtry o szerokim spektrum działania, chroniące skórę przed promieniowaniem UVA (320–400 nm) i UVB (280–320 nm) [28, 29, 45].

Filtry o wąskim spektrum fotoochrony pochłaniają promieniowanie o długości fali od 290 do 320 nm, w tej grupie filtrów związkami najczęściej stosowanymi są: pochodne kwasu p-aminobenzoowego (PABA, PEG-25 PABA, Octyl Dimethyl PABA), pochodne kwasu p-metoksycynamonowego (Octyl Methoxycinnamate, Isoamyl p-methoxycinnamate), kwas fenylobenzoimidazolosulfonowy (Eusolex® 232), oktokrylen (kwas 2-oksylo-2-cyano-3,3-difenyloakrylowy), pochodne kwasu salicylowego (OctylSalicylate, Homosalate), pochodne benzyldenokamfory (4-Methylbenzylidene Camphor) [28, 29, 45, 50].

Związki stosowane jako filtry o średnio szerokim spektrum działania, stanowiące fotoochronę głównie wobec spektrum promieniowania UVA to: pochodna dibenzoilometanu (Parsol 1789® – Butyl Methoxydibenzoylmethane), pochodna benzyldenokamfory (Mexoryl SX® – Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid), fenylobenzimidazol [28, 29, 45].

Do filtrów chemicznych o szerokim spektrum aktywności, które chronią skórę zarówno przed promieniowaniem UVA, jak i UVB zalicza się: benzofenony (Benzophenone-3, Benzophenone-4, Benzophenone-5), fenylobenzotriazole (Tinosorb® M-Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethyl butylphenol), triazynę (Tinosorb® S- Bis-EthylhexyloxyphenolMethoxyphenylTriazine) [28, 29, 45].

Filtry chemiczne wnikają w powierzchniowe warstwy naskórka. Po nałożeniu preparatu fotoochronnego i ekspozycji na słońce mogą powodować subiektywne odczucie ciepła. Wadą tych środków jest możliwość indukowania fotouczulenia [44].

O skuteczności promieniochronnej substancji chemicznej decydują jej cechy fizykochemiczne. Najważniejsze z nich to współczynnik absorpcji oraz spektrum absorpcji promieni słonecznych. Ważnym kryterium jest również trwałość substancji filtrującej, aby nie traciła efektywności po aplikacji na skórę i podczas opalania. Substancje chemiczne stosowane jako filtry przeciwsłoneczne muszą być bezpieczne i dobrze tolerowane przez skórę, nie mogą przenikać do skóry właściwej i przedstawiać się do krążenia ogólnego [28, 29]. Obecnie dąży się do stosowania filtrów chemicznych nierozpuszczalnych w wodzie o dużej masie cząsteczkowej, co zapewnia długotrwałe pokrycie powierzchni skóry i uniemożliwia przenikanie do głębszych warstw.

Aby zapewnić właściwą i optymalną ochronę przeciwsłoneczną w jednym preparacie fotoochronnym łączy się kilka filtrów o maksymalnej wartości absorpcji dla różnej długości fali. Takie działanie pozwala przede wszystkim zmniejszyć stężenie poszczególnych filtrów oraz zapewnić ochronę wobec całego zakresu promieniowania. Kosmetyki służące do ochrony przeciwsłonecznej nie powinny zawierać substancji przeciwwzapalnych. Stwarza to bowiem ryzyko zbyt długiej ekspozycji na promienie słoneczne, ponieważ niweluje sygnały ostrzegawcze, takie jak rumień i oparzenie [28, 29].

Produkty o działaniu fotoochronnym, zgodnie z zaleceniami UE, na opakowaniu powinny zawierać informację o wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej. Wskaźnik ochrony IP, oznaczany najczęściej symbolem SPF (*Sun Protection Factor*) jest standaryzowanym wskaźnikiem obowiązującym w skali międzynarodowej. Służy do oceny skuteczności filtrów, a dokładnie ich zdolności do filtrowania promieni, głównie UVB. Wskaźniki oznaczane symbolami PPD (*Persistent Pigment Darkening*) i IDP (*Immediate Pigment Darkening*) oceniają skuteczność filtrów w stosunku do promieniowania UVA. Wskaźnik ochrony dla UVB obliczany jest według oficjalnej metodologii Europejskiego Stowarzyszenia Przemysłu Kosmetycznego, Toaletowego i Perfumeryjnego COLIPA (*European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association*) opartej na normie amerykańskiej Agencji Żywności Leków FDA (*Food And Drug Administration*). Polega ona na ocenie rumienia powstałego na skórze niechronionej po ekspozycji na słońce i wyznaczeniu minimalnej dawki rumieniowej MED (*minimal erythemadose*). Jednocześnie ocenia się rumień i wyznacza MED na skórze chronionej.

SPF wyznacza się według poniższego wzoru:

$$SPF = \frac{\text{Minimalna dawka wywołująca rumień na skórze chronionej}}{\text{Minimalna dawka wywołująca rumień na skórze niechronionej}}$$

Jednostką miary minimalnej dawki rumieniowej jest J/cm^2 [28, 29, 50]. Przykładowy współczynnik SPF = 10 oznacza, że dawka promieniowania wywołująca rumień po zastosowaniu preparatu fotoochronnego może być dziesięciokrotnie silniejsza niż dawka promieniowania potrzebna do wywołania rumienia na skórze niechronionej [48]. W praktyce natomiast wskaźnik ochrony umożliwia oszacowanie czasu ekspozycji na słońce u osoby z określonym fototypem do momentu powstania rumienia. Jeżeli rumień na skórze niechronionej u osoby z fototypem III pojawia się po 20 minutach, to po zastosowaniu preparatu fotoprotekcyjnego o wskaźniku ochrony SPF = 6, rumień pojawi się po 120 minutach [28, 29]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wartości te są teoretyczne, otrzymywane w warunkach eksperymentalnych przy użyciu lamp ksenonowych (UVA + UVB + IR) zarówno w metodzie FDA, jak i COLIPA. W rzeczywistości reakcja skóry na promieniowanie słoneczne, nawet w obrębie tego samego fototypu może być różna. Wpływa na to wiele czynników, najistotniejsze to: grubość warstwy nałożonego preparatu ochronnego, stopniowe usuwanie poprzez ścieranie z powierzchni skóry, rozcieńczenie spowodowane procesem pocenia, kontakt z wilgocią, aktywność ruchowa [28, 29, 50].

Poza ochroną skóry przed promieniowaniem UVB, istotne jest, aby preparaty fotoprotekcyjne wykazywały również dostateczny stopień ochrony przed UVA. Obecnie nie ma standaryzowanej, jednoznacznie uregulowanej metody pomiaru ochrony przed promieniowaniem UVA. Stosuje się kilka metod, m.in.: trwałej pigmentacji PPD (*persistent pigment darkening*), bezpośredniej pigmentacji IPD (*immediate pigment darkening*), PFA (*protection factor UVA*) lub APF (*protection factor in the UVA*), krytycznej długości fali (*broad spectrum rating*) [48].

IDP jest to natychmiastowe przyciemnienie skóry wywołane UVA w dawkach od 1 do 6 J/cm^2 , powstaje na skutek oksydacji melanin lub ich prekursorów u ludzi z II, III i IV fototypem. PPD to opalenizna opóźniona, powstająca po 2–4 godzinach ekspozycji na promienie UVA w dawce 10–25 J/cm^2 . IPD i PPD oceniane są kolorymetrycznie za pomocą kolorymetru o odbiciu trójbodźcowym [29, 50]. PFA to metoda pomiaru wskaźnika ochrony przed UVA, w której ocenia się rumień lub opaleniznę, a odczytu dokonuje się w ciągu 24 godzin [50]. Krytyczna długość fali bazuje na spektrofotometrycznej analizie próbki naniesionej na powierzchnię płytki. W metodzie tej określa się tzw. wartość krytyczną długości fali (λ_c). Wartość ta odpowiada długości fali, przy której absorpcja promieniowania przez próbkę osiąga poziom 90% całkowitej powierzchni pod krzywą w zakresie 290–400 nm [51].

Na rynku kosmetycznym dostępna jest bardzo szeroka oferta preparatów fotoochronnych, ponadto filtry dodawane są również do kosmetyków pielęgnacyjnych oraz kolorowych przeznaczonych do codziennego stosowania. Przed dokonaniem wyboru warto zwrócić uwagę na wartość SPF oraz listę składników zawartych w danym preparacie, INCI (*international nomenclature of cosmetic ingredients*). Ważne jest, aby środek fotoochronny zabezpieczał skórę zarówno przed promieniowaniem UVA, jak i UVB. Zgodnie z zaleceniami Komisji Europejskiej stosunek wskaźnika ochrony UVA/UVB powinien wynosić co najmniej 1/3 [48]. Dodatkowym aspektem warunkującym skuteczną ochronę przeciwsłoneczną są zalecenia dotyczące stosowania, czyli prawidłowa aplikacja środków ochronnych. Preparaty te należy nakładać na skórę 20–30 minut przed ekspozycją na słońce, dość obficie, z powtarzaniem co 2–3 godziny, bezwzględnie po kąpieli wodnej. Wskazane jest stosowanie odrębnego preparatu ochronnego przeznaczonego do twarzy i do ciała. Należy pamiętać, że nawet najlepszy środek fotoochronny nie gwarantuje całkowitej ochrony przeciwsłonecznej. Ważne jest zatem unikanie ekspozycji na słońce w godzinach najsilniejszego nasłonecznienia [28, 48].

Filtry pochodzenia naturalnego

Działanie fotoprotekcyjne wykazują również niektóre produkty pochodzenia naturalnego, mające zdolność pochłaniania promieniowania UV (tab. 2). Stanowią one dodatkową ochronę, nie powinny jednak zastępować filtrów fizycznych i chemicznych ze względu na zbyt słabe właściwości fotoprotekcyjne. Preparaty zawierające naturalne substancje ochronne

Tabela 2 *Filtry pochodzenia naturalnego*

| Lp. | Filtry pochodzenia naturalnego |
|-----|-------------------------------------------------------------|
| 1. | Masło Shea |
| 2. | Masło kakaowe |
| 3. | Olej arganowy |
| 4. | Olej macadamia |
| 5. | Olej sezamowy |
| 6. | Olej awokado |
| 7. | Ekstrakt z kocanki piaskowej |
| 8. | Ekstrakt z rumianku lekarskiego |
| 9. | Ekstrakt z kruszyny europejskiej |
| 10. | Ekstrakt z tarczycy bajkalskiej |
| 11. | Ekstrakt z zielonej herbaty |
| 12. | Ekstrakt z portulaki pospolitej |
| 13. | Ekstrakt z pieprzu długiego |
| 14. | Ekstrakt z szafranu |
| 15. | Aloevera |
| 16. | Kit pszczeli (kwas kofeiny, kumarowy, feruliny, benzoesowy) |
| 17. | Aloina |
| 18. | Naftachinon |
| 19. | Wyciąg z szakłaka |
| 20. | Olej z oliwek |
| 21. | Olej kokosowy (manoi) |
| 22. | Wazelina |

Źródło: [28, 29, 45, 52]

(głównie roślinne) posiadają szereg substancji aktywnych, działają pielęgnująco oraz poprawiają kondycję skóry, mogą również zmniejszać późne skutki nadmiernego opalania, takie jak fotostarzenie czy kancerogeneza [29, 45].

Przeciwutleniacze jako dopełnienie ochrony przeciwsłonecznej

Jednym ze skutków oddziaływania na skórę promieniowania słonecznego jest powstawanie wolnych rodników tlenowych, dlatego do preparatów fotoprotekcyjnych dodawane są antyoksydanty (tab. 3). Związki wychwytyjące wolne rodniki chronią skórę przed promieniami, które nie zostały zaabsorbowane przez filtry i mogą indukować powstawanie wolnych rodników. Przeciwutleniacze, w przeciwieństwie do filtrów, powinny wnikać do głębszych warstw skóry i tam osiągać wysokie stężenie [28, 29, 45]. Związki wychwytyjące wolne rodniki znajdują się również w recepturach kosmetyków pielęgnacyjnych, zalecanych do codziennego użytku, chronią skórę przed negatywnymi skutkami działania słońca.

Tabela 3 *Najczęściej stosowane antyoksydanty*

| Lp. | Najczęściej stosowane antyoksydanty |
|-----|----------------------------------------------------|
| 1. | Witamina E (α - tokoferol) i jej estry |
| 2. | tokotrienole β , γ , δ |
| 3. | β -karoten |
| 4. | Witamina C (palmitynian askorbylu) |
| 5. | Flawonoidy (kwercetyna) |
| 6. | Ubichinon (rozpuszczalny w tłuszczach benzochinon) |
| 7. | Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) |
| 8. | N-acetylocysteina |
| 9. | Wyciąg roślinny z Ginkgobiloba |
| 10. | Wyciąg roślinny z Echinacea |
| 11. | Wyciąg roślinny z Rosmarinus officinalis |

Źródło: [28, 29, 44, 45]

PODSUMOWANIE

Zaburzenia hiperpigmentacyjne skóry często charakteryzuje wieloczynnikowe podłoże, między innymi: genetyczne, hormonalne, polekowe, pozapalne. Stwarza to trudności w usuwaniu zmian oraz wpływa na rozciągnięty w czasie długofalowy proces terapeutyczny. Szczegółowe poznanie rodzajów i przyczyn zaburzeń hiperpigmentacyjnych stwarza możliwość zwiększenia skuteczności działań, zarówno profilaktycznych, jak i leczniczych. Za główny czynnik zewnętrzny indukujący powstawanie zaburzeń pigmentacyjnych uważa się promieniowanie słoneczne. Jego oddziaływanie na skórę wiąże się jednak nie tylko z problemem nieestetycznych przebarwień, ale również z ryzykiem oparzenia słonecznego, osłabieniem odporności, rozwojem zmian przedrakowych i nowotworów oraz przedwczesnym starzeniem się skóry. Bez względu na etiologię zaburzeń barwnikowych należy chronić skórę przed niekorzystnym wpływem promieniowania słonecznego poprzez stosowanie odpowiednich preparatów fotoprotekcyjnych.

LITERATURA

- Miękoś-Zydek B, Czyż P. Zaburzenia pigmentacji skóry – przebarwienia. [w:] Adamski Z, Kaszuba A (red.). *Dermatologia dla kosmetologów*. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2008: 114-117.
- Boryslawski K, Sienkiewicz M. Częstość występowania wybranych zaburzeń pigmentacji skóry u kobiet w wieku od 40 do 75 lat w zależności od ich wieku i statusu społeczno-ekonomicznego. *Kosmetologia Estetyczna*, vol. 4(3): 297-299.
- Lizak A, Załęska I, Matuła A, Morawiec M, Wasylewski M. Ocena skuteczności preparatów i zabiegów kosmetycznych u osób z przebarwieniami skóry twarzy. *Kosmetologia Estetyczna*, vol. 7(3): 255-262.
- Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011, vol. 56(4): 380-382.
- Ishiy PS, Silva LR, Penha MÁ, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr. Botucatu-SP (Brazil). *An Bras Dermatol*. 2014, vol. 89(3): 529-531.
- Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg*. 2003, vol. 29(2): 204.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994, vol. 19: 210-216.
- Maymone MBC, Neamah HH, Wirya SA, Patzelt NM, Secemsky EA, Zancanaro PQ, Vashi NA. The impact of skin hyperpigmentation and hyperchromia on quality of life: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2017, vol. 77(4): 775-778.
- Kragballe K, Gniadecki R, Mork N-J, et al. Implementing best practice in psoriasis: a Nordic expert group consensus. *Acta Dermato-Venerologica* 2014, vol. 94: 547-552.
- Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol. Rev*. 2004, vol. 84: 1155-1228.
- Drukala J, Bobis S, Żabińska-Plazak E, Wojas-Pelc A. Molekularne podłoże zaburzeń pigmentacji w chorobach skóry. *Przegląd lekarski* 2009, vol. 66(3): 145-149.
- Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, Serban IL. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett*. 2009, vol. 17(5): 4183-4187.
- Panzella L, Ebato A, Napolitano A, Koike K. The late stages of melanogenesis: Exploring the chemical facets and the application opportunities. *Int J Mol Sci*. 2018, vol. 19(6): 1753-1769.
- Ata P, Majewski S. Mechanizmy pigmentacji skóry. *Przegl Dermatol* 2013, vol. 100: 184-188.
- Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. *Int J Mol Sci*. 2018, vol. 19(9): 2668.
- Rouzaud F, Kadekaro AL, Abdel-Malek ZA, Hearing VJ. MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutat Res*. 2005, vol. 571(1-2): 133-152.
- Tsatmali M, Ancans J, Thody AJ. Melanocyte function and its control by melanocortin peptides. *J HistochemCytochem*. 2002, vol. 50(2): 125-133.
- dos Santos Videira IF, Lima Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013 vol. 88(1): 76-83.
- Kubiak M, Rotsztejn H. Wpływ zmian hormonalnych u kobiet na występowanie zaburzeń pigmentacji skóry. *Przegląd menopauzalny* 2012, vol. 3: 228-232.
- Pytrus B, Chlebus E (red.). *Fizjologia skóry. Teoria i praktyka*. MedPharm Polska, Wrocław 2014.
- Riley PA. Tyrosinase kinetics: a semi-quantitative model of the mechanism of oxidation of monohydric and dihydric phenolic substrates. *J Theor Biol*. 2000, vol. 203(1): 1-12.
- Duval C, Smit NP, Kolb AM, et al. Keratinocytes Control the Pheo/Eumelanin Ratio in Cultured Normal Human Melanocytes. *Pigment Cell Research* 2002, vol. 15(6): 440-446.
- Rzepka Z, Buszman E, Beberok A, Wrześniak D. Od tyrozyny do melaniny: ścieżki sygnalizacyjne i czynniki regulujące melanogenezę. *Postępy Hig Med Dosw* (online), 2016, vol. 70: 695-708.
- Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J*. 2007, vol. 21(4): 976-994.
- Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007, vol. 445(7130): 843-850.
- Brenner M, Hearing VJ. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. *Photochem Photobiol*. 2008, vol. 84(3): 539-549.
- Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymińska A. Melanocyty skóry: biologia i rozwój. *Postępy Dermatol Alergol*. 2013, vol. 30 (1): 30-41.
- Stanisz B. Ochrona skóry przed negatywnymi skutkami promieniowania UV. *Kosmetologia* 2009, vol. 65(5): 363-369.
- Placek W (red.). *Kosmetologia i farmakologia skóry*. Wyd. PZWL, Warszawa 2007, 2008.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988, vol. 124(6): 869-871.
- Ortonne JP, Bissett DL. Latest Insights into Skin Hyperpigmentation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 2008, vol. 13(1): 10-14.
- Wang S, Polsky D, Kopf A, et al. Promieniowanie UVA i czerniak. *Komentarz Wolska H. Dermatologica* 2001, vol. 3: 6-15.
- Stuła M, Strzelec B, Gawryś J. Wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na stan skóry. *Kosmetologia Estetyczna*, vol. 8(1): 65-71.
- Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014, vol. 89(5): 771-782.
- Kapuścińska A, Nowak I. Zastosowanie kwasów organicznych w terapii trądziku i przebarwień skóry. *Postępy Hig Med Dosw*. 2015, vol. 69: 374-383.
- Majewski S (red.). *Atlas Dermatologii Klinicznej*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002.
- Bastiaens M, Hoefnagel J, Westendorp R, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Solar lentigines are strongly related to sun exposure in contrast to ephelides. *Pigment Cell Res*. 2004, vol. 17(3): 225-229.
- Choi W, Yin L, Smuda C, Batzer J, Vincent J, Hearing, and Ludger Kolbe. Molecular and histological characterization of age spots. *Exp Dermatol*. 2017, vol. 26(3): 242-248.
- Kaufman BP, Aman T, Andrew F. Alexis. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* 2018, vol.19(4): 489-503.
- Park JY, Park JH, Kim SJ, Kwon JE, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Two histopathological patterns of postinflammatory hyperpigmentation: epidermal and dermal. *J Cutan Pathol*. 2017, vol. 44(2): 118-124.
- Abad-Casintahan F, Chow SK, Goh CL, Kubba R, Hayashi N, Noppakun N, See J, Suh DH, Xiang LH, Kang S. Asian Acne Board. Frequency and characteristics of acne-related post-inflammatory hyperpigmentation. *J Dermatol*. 2016, vol. 43(7): 826-828.
- Wołowicz J, Dadej I. Rola UV w patologii skóry. *Postępy dermatologii i Alergologii* 2003, vol. 10(1): 170-175.
- Silny W (red.). *Dermatologia. Schorzenia wywołane przez promienie świetlne*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 1994.
- Pop A. (Nie)widzialne, (nie)szkodliwe promieniowanie i składniki ochronne stosowane w kosmetykach ochronnych. *Kosmetologia Estetyczna* 2015, vol. 3(3): 225-231.
- Bojarowicz H, Bartnikowska N. Kosmetyki ochrony przeciwsłonecznej. Część I. Filtry UV oraz ich właściwości. *Probl Hig Epidemiol* 2014, vol. 95(3): 596-601.
- Xue C, Wu J, Lan F, Liu W, Yang X, Zeng F, Xu H. Nano titanium dioxide induces the generation of ROS and potential damage in HaCaT cells under UVA irradiation. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010, vol. 10(12): 8500-8507.
- Padlewska K (red.). *Dermatologia Estetyczna*. Wyd. PZWL, Warszawa 2013.
- Bojarowicz H, Bartnikowska N. Kosmetyki ochrony przeciwsłonecznej. Cz. II. Wybór optymalnego preparatu. *Probl Hig Epidemiol* 2014, vol. 95(3): 602-608.
- Ignaciuk A (red.). *Kosmoceutyki*. Wydawnictwo medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006.
- Gwardys A, Chwała C. Współczesne metody badania kosmetyków do opalania. *Świat Przem Kosmet* 2013, vol. 1(14): 18-21.
- Wawrzyńczak A, Nowak I. Spektrofotometryczna ocena właściwości promieniotwórczych produktów kosmetycznych zawierających filtry UV. *Chemik* 2011, vol. 65(7): 655-660.
- Yarnell E, Abascal K. Herbal sunscreens and ultraviolet protections. *Altern Compl Ther* 2012, vol. 18(3): 141-144.