

Analiza działania składników peelingów chemicznych na bazie kwasu mlekowego i migdałowego na parametry skóry

Analysis of the effect of components of chemical peels based on lactic and mandelic acid on skin parameters

STRESZCZENIE

Dotychczas w pracach badawczych porównywano różne substancje peelingujące wpływające na skórę, nie uwzględniając przy tym parametrów odpowiadających za przenikanie i moc substancji.

Celem pracy była próba analizy działania kwasu mlekowego oraz kwasu migdałowego na nawilżenie, melaninę, aktywność gruczołów łojowych oraz barierę warstwy rogowej naskórka. Jednakowe stężenie peelingów chemicznych, zbliżone pH roztworów oraz podłoże, umożliwiły porównywanie wyników.

Seria zabiegów z zastosowaniem kwasu mlekowego spowodowała zmniejszenie przeznaskórkowej utraty wody, wzrost poziomu nawilżenia oraz zmniejszenie aktywności gruczołów łojowych, a także znaczący spadek poziomu melaniny. Kwas migdałowy zastosowany w serii czterech zabiegów spowodował zauważalną poprawę w wyglądzie naskórka. Zmniejszyła się również istotnie aktywność gruczołów łojowych. Zastosowanie zarówno serii jak i pojedynczego zabiegu kwasem migdałowym wzmocniło barierę naskórkową. Porównując serię zabiegów i pojedynczy zabieg stwierdzono, że wartość przeznaskórkowej utraty wody zwiększyła się.

Badanie wykazało, że chociaż niektóre kwasy karboksylowe wykazują podobieństwo, charakteryzują się również istotnymi różnicami w działaniu miejscowym i zastosowaniach terapeutycznych.

Słowa kluczowe: skóra, peeling chemiczny, kwas migdałowy, kwas mlekowy, eksfoliacja

ABSTRACT

Up to now, research studies have compared various peeling substances affecting the skin, without taking into account the parameters responsible for the penetration and potency of the compounds.

The aim of this study was to analyze the effects of lactic acid and mandelic acid on hydration, melanin, sebaceous gland activity and the stratum corneum barrier. Equal concentrations of chemical peels, similar pH of the solutions, and the base enabled comparison of results.

A series of treatments with lactic acid resulted in a decrease in transepidermal water loss, an increase in hydration levels and a reduction in sebaceous gland activity, as well as a significant drop in melanin levels. Mandelic acid applied in a series of four treatments resulted in a noticeable improvement in the appearance of the epidermis. The activity of the sebaceous glands also decreased significantly. The use of both, a series and a single treatment with mandelic acid, strengthened the epidermal barrier. Comparing a series of treatments and a single procedure it was found that the value of transepidermal water loss increased. The study demonstrated that whereas many carboxylic acids exhibit similarities, they also possess notable distinctions in their topical effects and medicinal applications.

Keywords: skin, chemical peeling, mandelic acid, lactic acid, exfoliation

WPROWADZENIE

Zabieg z zastosowaniem peelingów chemicznych znajduje się obecnie w grupie dziesięciu najczęściej wykonywanych zabiegów w gabinetach dermatologicznych oraz kosmetycznych. Według opublikowanych danych Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Plastycznych (ASPS, *American Society of Plastic Surgeons*) peelings chemiczne stanowią jedną trzecią najczęściej wykonywanych nieinwazyjnych procedur zabiegowych po toksynach botulinowych i wypełniaczach tkanek miękkich, z ilością ponad 1,3 mln zabiegów przeprowadzonych w 2016 roku [1].

Hydroksykwasy to grupa związków organicznych, których cząsteczki zawierają co najmniej jedną grupę karboksylową oraz co najmniej jedną grupę hydroksylową, co powoduje, że mają one właściwości zarówno kwasów karboksylowych, jak i alkoholi. Właściwości chemiczne alfa-hydroksykwasów (AHA, *alpha-hydroxy acid*) są związane z ich budową. Grupa hydroksylowa, umiejscowiona w pozycji α w stosunku do grupy karboksylowej, wpływa na możliwość tworzenia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych, co powoduje podwyższenie temperatury topnienia oraz wrzenia. Wskutek tworzenia wiązań wodorowych łatwo rozpuszczają się one w wodzie. Do najczęściej stosowanych alfa-hydroksykwasów w kosmologii należą kwas mlekowy oraz kwas migdałowy.

KWAS MLEKOWY

Kwas mlekowy (kwas 2-hydroksypropanowy) o wzorze sumarycznym $\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}$, występuje w owocach, warzywach, wielu fermentowanych produktach oraz winie. Naturalnie wchodzi w skład mięśni, dlatego jest nietoksyczny i całkowicie bezpieczny. Kwas mlekowy (*lactic acid*) jest szeroko stosowany w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym, kosmetycznym oraz włókienniczym. W stanie czystym jest bezbarwnym płynem o bardzo kwaśnym smaku. Cząsteczka kwasu mlekowego jest większa niż kwasu glikolowego, przez co działa łagodniej oraz ma silniejsze właściwości nawilżające. Wyłącznie forma L kwasu mlekowego wykazuje aktywność biologiczną i jest głównym składnikiem naturalnego czynnika nawilżającego (NMF, *natural moisturizing factor*) [2, 3]. Kwas mlekowy ma zdolność wiązania wody, zwiększając uwodnienie naskórka, dlatego znalazł szerokie zastosowanie w przemyśle kosmetycznym. W formułach kosmetycznych jest stosowany jako humektant. Kwas 2-hydroksypropanowy a szczególnie izomer L, stymuluje biosyntezę ceramidów, co wpływa na poprawę funkcji bariery lipidowej skóry oraz odporność warstwy rogowej. Kwas mlekowy indukuje syntezę mukopolisacharydów oraz kolagenu w fotouszkodzonej skórze. Hamuje tworzenie melaniny poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności tyrozynazy. Kwas mlekowy przyspiesza także podział komórek oraz niweluje przebarwienia hamując tworzenie melaniny w melanocytach [4]. Kwas mlekowy stosuje się też w odżywkach oraz szamponach do włosów ze względu na to, że aktywizuje cebulki włosowe,

przyspieszając porost włosów, a także jako konserwant oraz środek utrzymujący odpowiednie pH preparatu. Silne roztwory stosowane są w płynach do usuwania brodawek oraz odcisków. Kwas mlekowy stosowany jest przy produkcji kationowo aktywnych substancji piorących, farb do włosów, toników, a także balsamów do ciała. Pełni funkcję nośnika, wzmacniając przenikanie innych składników aktywnych [5].

KWAS MIGDAŁOWY

Kwas migdałowy (*mandelic acid*) to organiczny związek chemiczny znany także jako kwas 2-fenyl-2-hydroksyoctowy. Kwas migdałowy jest ośmiowęglowym alfa-hydroksykwasem o wzorze sumarycznym $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$. Źródłem kwasu w przyrodzie są gorzkie migdały, występuje także w pestkach wiśni oraz w pestkach moreli. Ze wszystkich kwasów owocowych stosowanych do peelingów ma największą masę cząsteczkową i wysoką temperaturę topnienia, częściowo rozpuszcza się w wodzie, lepiej w alkoholu etylowym, izopropylowym oraz w tłuszczach. Wartość pKa, która określa moc kwasu, wynosi dla kwasu migdałowego 3,41, co oznacza, że jest kwasem mocniejszym od kwasu glikolowego, dla którego pKa = 3,83 w temperaturze 25°C. Zmiany temperatury mogą wpływać na jego kwasowość. Kwas migdałowy ze względu na swoje właściwości przeciwdrobnoustrojowe jest stosowany w medycynie, w leczeniu infekcji dróg moczowych, do syntezy antybiotyków doustnych (m.in. z grupy semisyntetycznych penicylin oraz cefalosporyn), w kosmologii oraz dermatologii w leczeniu wielu problemów skórnych [6]. Kwas migdałowy ze względu na mechanizm działania jest stosowany w peelingach chemicznych. W porównaniu z innymi AHA ma dużą cząsteczkę, co powoduje powolną penetrację substancji w głąb skóry, a zabieg przeprowadzany jest w sposób kontrolowany. Jest dobrze tolerowany przez osoby z wrażliwą skórą oraz ze skłonnością do trądziku różowatego. Obecność pierścienia aromatycznego w strukturze kwasu migdałowego wpływa na właściwości lipofilowe tego związku. Wykazuje działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze w przypadku szczepów bakterii: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus proteus*, *Escherichia coli* i *Aerobacter aerogenes* [7]. Kwas migdałowy jest szeroko stosowany do każdego rodzaju cery. Duża cząsteczka kwasu pozwala na jego równomierną penetrację, co jest szczególnie ważne przy pielęgnacji cery wrażliwej, ale również w leczeniu skóry trądzikowej ze zmianami zapalnymi. Jest naturalnym środkiem przeciwzapalnym, koi skórę, ma właściwości przeciwłojotokowe i keratolityczne. Budowa kwasu migdałowego jest podobna do budowy antybiotyku, co odpowiada za jego właściwości bakteriostatyczne. Kwas migdałowy ma szerokie spektrum działania, które obejmuje bakterie Gram-dodatnie oraz Gram-ujemne. W przypadku trądziku stosuje się antybiotyki tak ogólnoustrojowo, jak i miejscowo, jednak niektórzy pacjenci są oporni na leczenie antybiotykami, alternatywą dla nich jest właśnie kwas migdałowy. Kwas migdałowy przyspiesza proces rogowacenia komórek naskórka, przez co umożliwia łatwiejszą penetra-

cję i efektywniejsze działanie składników stosowanych do pielęgnacji skóry, tj. witamin, antyoksydantów, substancji nawilżających. Aplikacja kwasu migdałowego może odbywać się cały rok bez ryzyka wystąpienia przebarwień pozapalnych (PIH, *postinflammatory hyperpigmentation*), gdyż nie uwrażliwia on skóry na działanie promieni ultrafioletowych [8]. Terapia kwasem migdałowym daje bardzo dobre rezultaty w leczeniu posłonecznego starzenia się skóry w postaci nadmiernego rogowacenia słonecznego (*keratosis actinica*), przebarwień (*lentigo solaris*, *melasma*), w trądziku pospolitym (*acne vulgaris*) oraz pielęgnacji przeciwstarzeniowej, przy wysokim poziomie bezpieczeństwa stosowania [9].

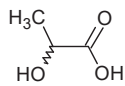
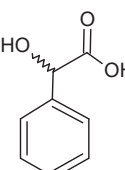
CEL PRACY

Celem pracy była ocena i porównanie skuteczności działania peelingów na skórę z wykorzystaniem preparatów kwasu mlekowego oraz kwasu migdałowego o jednakowych parametrach, uwzględniających przenikanie oraz moc substancji eksfoliującej. Badania miały na celu porównanie wpływu obu kwasów w jednakowych roztworach na poziom nawilżenia, aktywność gruczołów łojowych, poziom melaniny oraz przelnaskórkową utratę wody. Analizowano właściwości fizykochemiczne kwasu mlekowego i kwasu migdałowego oraz przeprowadzono ocenę przydatności substancji eksfoliujących w pielęgnacji skóry. Analizowano również wpływ pojedynczego zabiegu z kwasem mlekowym oraz kwasem migdałowym w porównaniu z serią zabiegów na poprawę wyglądu skóry.

MATERIAŁ I METODY

Do przeprowadzenia badań zastosowano dwa preparaty: kwas mlekowy oraz kwas migdałowy (tabela 1). Substancje wykorzystane w doświadczeniu poddano analizie, tak aby parametry preparatów były jednakowe, dzięki czemu możliwe było porównanie działania substancji na skórę. Preparaty charakteryzowały się jednakowym stężeniem, zbliżoną wartością pH roztworu oraz podłożem, co umożliwiło dokładne porównanie między nimi. W badaniu zastosowano dwa preparaty: pierwszy zawierał 50% wolny kwas 2-hydroksypropanowy o wartości pH = 1,0, w drugim preparacie został użyty 50% kwas 2-fenyl-2-hydroksyoctowy w postaci wolnej o wartości pH = 1,2.

Tabela 1 Stałe dysocjacji kwasów AHA (25°C, siła jonowa $\mu = 0,1$ M)

Nazwa kwasu	Struktura kwasu	Wartość pKa
Kwas mlekowy		3,85
Kwas migdałowy		3,20

Źródło: Opracowanie własne

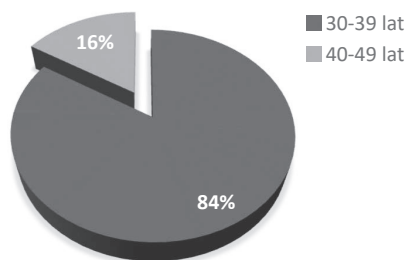
Badania zostały przeprowadzone wśród 50 ochotników obu płci w wieku 30-49 lat. Średni wiek probantów wynosił 38 lat. Pomiaru dokonano w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2016-2020. W grupie ochotników zastosowano zewnętrznie na skórę kwas mlekowy oraz kwas migdałowy w serii 4 zabiegów oraz jako pojedynczy zabieg. Probandci zostali przydzieleni do grup na zasadzie randomizacji. Z badań wyłączono osoby spełniające kryteria wyłączenia z badania. Do kryteriów wyłączenia z badania należały: ekspozycja skóry na słońce, alergie na składniki preparatu, skłonności do powstawania blizn przerostych oraz keloidów, ciąża, laktacja, doustna terapia retinoidami oraz okres do 6 miesięcy po zakończeniu kuracji, skóra podrażniona oraz uszkodzona. Ze względu na odpowiednie warunki atmosferyczne dla aplikacji peelingów chemicznych okres badań przypadł na sezon wiosenno-zimowy oraz jesienno-zimowy. U wszystkich osób w pierwszym dniu badania przeprowadzono szczegółową analizę podmiotową, wywiad dotyczący ogólnego stanu zdrowia, chorób przewlekłych, stosowanych leków, nadwrażliwości na składniki preparatu oraz pielęgnacji skóry. W czasie trwania badania żaden z uczestników nie korzystał z preparatów domowych, inne niż te, które były zalecone. Uczestnicy zostali poinformowani o konieczności stosowania pielęgnacji około zabiegowej oraz unikaniu promieniowania ultrafioletowego.

Aplikację kwasów przeprowadzono u 50 probantów z podziałem na dwie grupy:

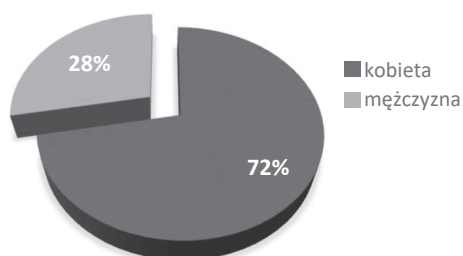
Grupa I. Wykonano zabiegi eksfoliacji w serii zabiegów. W badaniu uwzględniono 25 probantów, u których zastosowano serie 4 zabiegów w przeciągu 10 tygodni. Średni wiek probantów w grupie I wynosił 37 lat (min. 32, max. 43), a poszczególne klasy wieku kształtowały się następująco: 30-39 lat (n = 21) oraz 40-49 lat (n = 4). Na rysunku 1 przedstawiono podział grupy badanej ze względu na klasy wieku.

Wśród osób biorących udział w badaniu kobiety stanowiły 72% (n = 18), a mężczyźni 28% (n = 7), na rysunku 2 została przedstawiona graficzna interpretacja wyników. Badaniem objęto probantów z fototypem skóry II i III według skali Fitzpatricka, fototyp II (n = 24), fototyp III (n = 1).

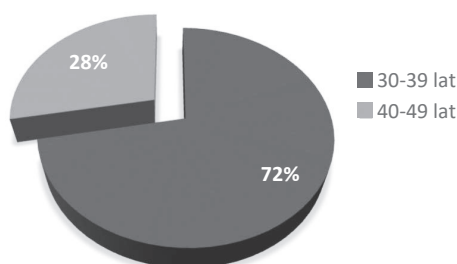
Skóra twarzy probantów została podzielona na dwa obszary: lewy oraz prawy. Na lewej części twarzy zaaplikowano kwas mlekowy, na prawej kwas migdałowy. Czas ekspozycji kwasów na skórze początkowo trwał ok. 2 minut i nie przekraczał maksymalnego czasu 5 minut według zaleceń producenta. Z każdym zabiegiem sukcesywnie czas kontaktu kwasu ze skórą zwiększał się, budując tolerancję skóry na dany kwas (czas kontaktu substancji ze skórą był różny ze względu na indywidualną wrażliwość skóry każdej z osób). Zastosowano ściśle określony algorytm badania: pomiar kontrolny przed zabiegiem złuszczenia, po dwóch zabiegach oraz po serii zabiegów.



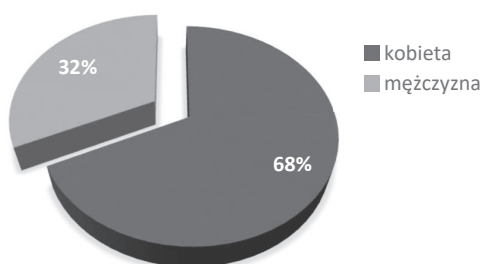
Rys. 1 Podział I grupy badanej ze względu na klasy wieku Źródło: Opracowanie własne



Rys. 2 Podział I grupy badanej ze względu na płeć Źródło: Opracowanie własne



Rys. 3 Podział II grupy badanej ze względu na klasy wieku Źródło: Opracowanie własne



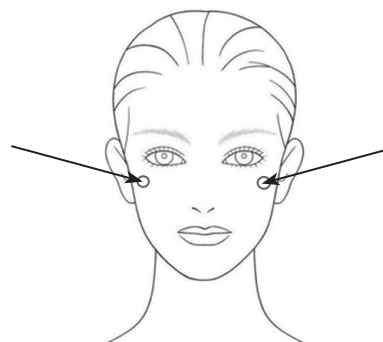
Rys. 4 Podział II grupy badanej ze względu na płeć Źródło: Opracowanie własne

Grupa II. Wśród 25 ochotników wykonano pojedynczy zabieg złuszczenia z wykorzystaniem kwasu mlekowego na lewej części twarzy oraz kwasu migdałowego na prawej części. Czas aplikacji kwasów na skórę nie przekraczał 5 minut i był uzależniony od reakcji skóry na dany kwas. Pomiar wykonano przed zabiegiem eksfoliacji (pomiar kontrolny) oraz po pojedynczym zabiegu.

Średni wiek probantów wynosił 38 lat (min. 34, max. 44), a poszczególne klasy wieku kształtowały się następująco: 30-39 lat (n = 18), 40-49 lat (n = 7), co obrazuje rysunek 3. Wśród osób biorących udział w badaniu kobiety stanowiły 68% (n = 17), a mężczyźni 32% (n = 8). Na rysunku 4 zosta-

ła przedstawiona graficzna interpretacja wyników. Badaniem objęto ochotników z fototypem II oraz III według skali Fitzpatricka, fototyp II (n = 24), fototyp III (n = 1).

Do oceny klinicznej stanu skóry wykorzystano urządzenie do pomiaru własności skóry oraz kolorymetru. Parametry mierzone podczas badań to: pomiar stopnia nawilżenia skóry, badanie przeznaskórkowej utraty wody, badanie aktywności gruczołów łojowych oraz ocena pigmentacji – poziomu melaniny. Pomiar wybranych parametrów skóry wykonywany był zawsze w obszarze kości jarzmowej, w tych samych punktach (rys. 5).



Rys. 5 Schemat przykładania sond Źródło: Opracowanie własne

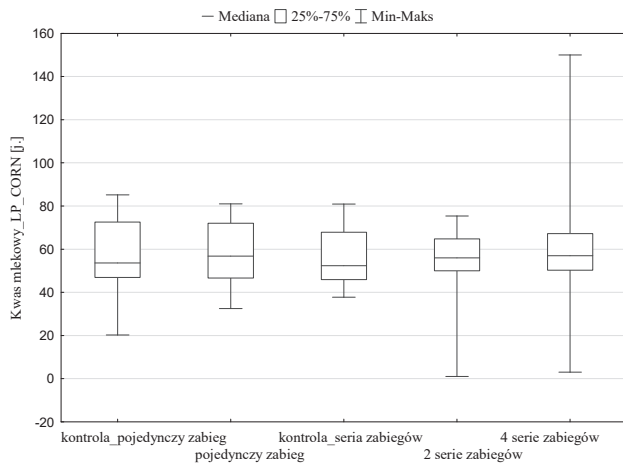
W dniu pomiaru zalecono badanym rezygnację z makijażu oraz niestosowanie kremów na 2 godziny przed badaniem. Pomiary wykonywano w pomieszczeniu zacienionym, w temperaturze około 20°C, względna wilgotność stała wynosiła 40-60%.

Przeprowadzono dwa badania ankietowe. Pierwsze z nich dotyczyło oceny efektów po zabiegu eksfoliacji dla każdego z kwasów osobno. Druga ankieta dotyczyła oceny reakcji skóry na każdy z kwasów podczas wykonywania zabiegu.

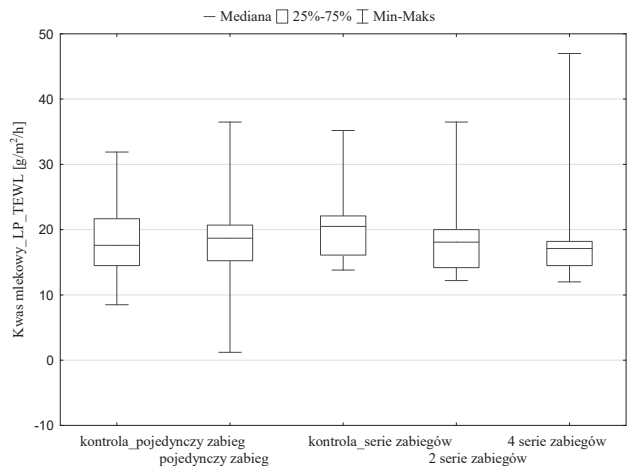
WYNIKI

W badaniu zaobserwowano wzrost poziomu nawilżenia po zastosowaniu kwasu mlekowego. Analiza wyników wykazała, iż kwas mlekowy powoduje wzrost poziomu nawilżenia bez względu na liczbę wykonanych zabiegów, jednak największy wzrost poziomu nawilżenia uzyskano w wyniku zastosowania pełnej serii IV zabiegów (rys. 6). Na prawym policzku po zastosowaniu kwasu migdałowego zanotowano wzrost wartości mediany dla dwóch pierwszych zabiegów, co może być związane z poprawą plastyczności i złuszczeniem warstwy rogowej naskórka oraz odblokowaniem ujść gruczołów łojowych. Z kolei wykonanie serii zabiegów kwasem migdałowym wykazało w badaniach spadek poziomu nawilżenia (rys. 7).

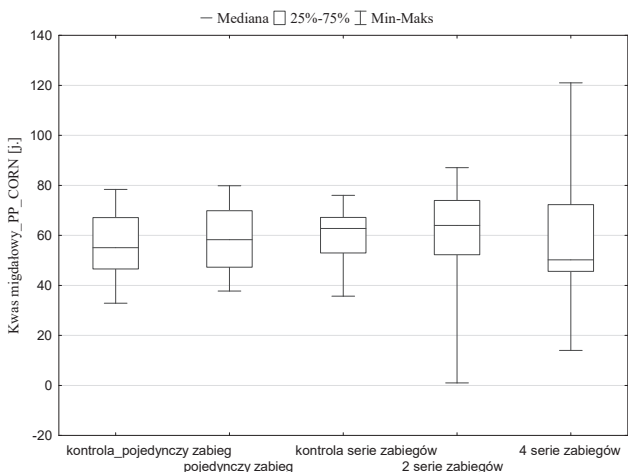
Po serii zabiegów stwierdzono w badaniach spadek wartości transepidermalnej utraty wody zarówno dla kwasu mlekowego, jak i kwasu migdałowego. Kwas mlekowy oraz kwas migdałowy zmniejszył wartość przeznaskórkowej utraty



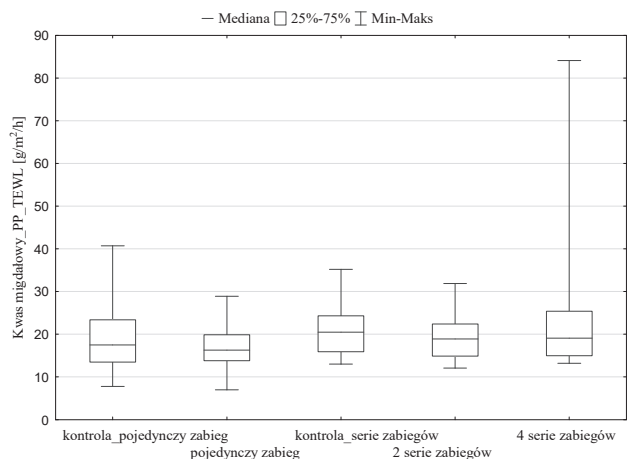
Rys. 6 Zmiana poziomu nawilżenia w czasie na LP (lewym policzku) po zastosowaniu kwasu mlekowego **Źródło:** Archiwum własne



Rys. 8 Zmiana wartości przeznaskórkowej utraty wody na LP po zastosowaniu kwasu mlekowego **Źródło:** Archiwum własne



Rys. 7 Zmiana poziomu nawilżenia w czasie na PP (prawym policzku) po zastosowaniu kwasu migdałowego **Źródło:** Archiwum własne



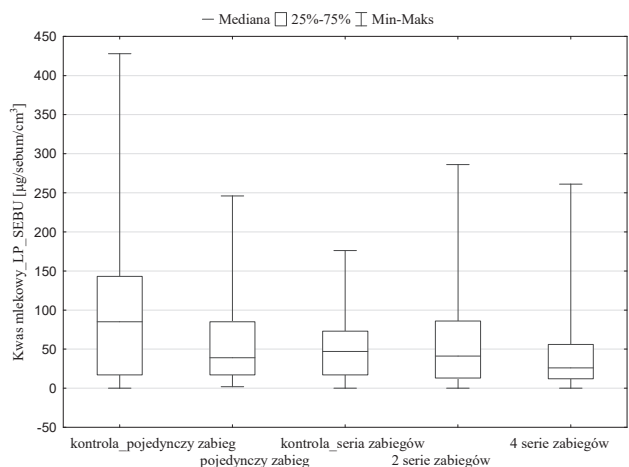
Rys. 9 Zmiana wartości przeznaskórkowej utraty wody na PP po zastosowaniu kwasu migdałowego **Źródło:** Archiwum własne

wody, jednak spadek wartości mediany w badaniu kolorymetrem skóry był większy w przypadku zastosowania kwasu mlekowego.

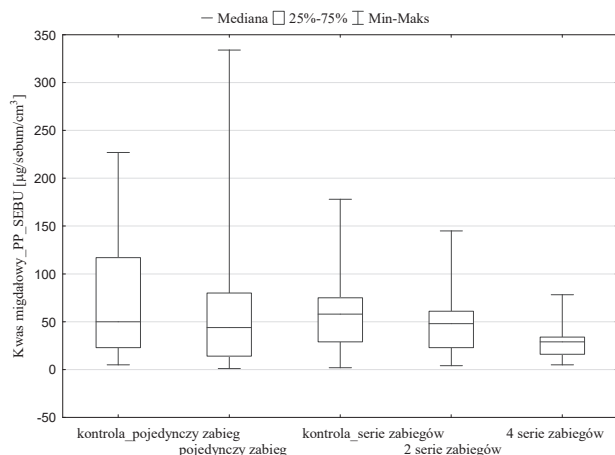
Wśród osób, u których użyto kwasu migdałowego jako pojedynczy zabieg na skórze prawego policzka, również zanotowano w badaniu spadek wartości po pojedynczym zabiegu, natomiast po zastosowaniu kwasu mlekowego aplikowanego na lewym policzku zaobserwowano w badaniu przy użyciu kolorymetru wzrost wartości mediany.

Analiza wyników pomiędzy pojedynczym zabiegiem a serią zabiegów pokazuje, że bardziej efektywny okazał się kwas mlekowy, który spowodował spadek wartości mediany TEWL (rys. 8). Kwas migdałowy spowodował wzrost mediany, co może być związane z właściwościami lipofilowymi cząsteczeki (rys. 9).

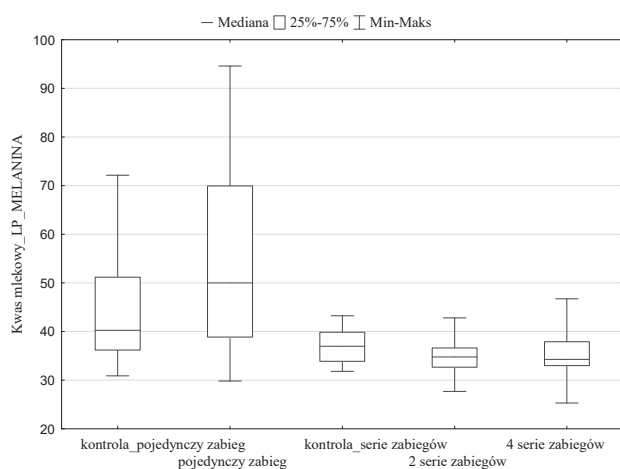
Aktywność gruczołów łojowych wśród probantów u których zastosowano kwas mlekowy na skórze LP (lewego policzka) zmalała już po pierwszej eksfoliacji (rys. 10).



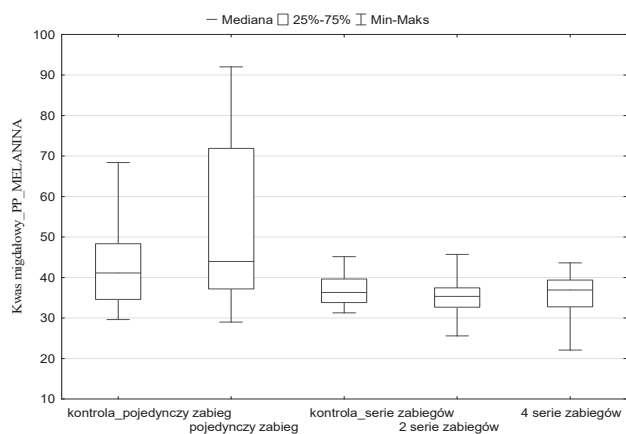
Rys. 10 Zmiana aktywności gruczołów łojowych w czasie na LP po zastosowaniu kwasu mlekowego **Źródło:** Archiwum własne



Rys. 11 Zmiana aktywności gruczołów łojowych w czasie na PP po zastosowaniu kwasu migdałowego **Źródło:** Archiwum własne



Rys. 12 Zmiana poziomu melaniny w czasie na LP po zastosowaniu kwasu mlekowego **Źródło:** Archiwum własne



Rys. 13 Zmiana poziomu melaniny w czasie na PP po zastosowaniu kwasu migdałowego **Źródło:** Archiwum własne

W grupie II, w której użyto kwasu migdałowego, zaobserwowano również obniżenie poziomu wydzielania gruczołów łojowych już po pojedynczym zabiegu. Po ok. 8 tygodniach trwania badania tendencja spadkowa utrzymywała się, aż do zakończenia kuracji (rys. 11).

Największy spadek poziomu wydzielanego sebum w przypadku kwasu migdałowego zaobserwowano po pełnej kuracji składającej się z 4 zabiegów. Analiza wyników porównujących aktywność gruczołów łojowych przed rozpoczęciem terapii wśród ochotników, którzy poddani byli działaniu obu kwasów, a następnie porównujących wyniki po czterech seriach zabiegów do efektów jednorazowego zabiegu, ukazała istotny spadek mediany wydzielanego łoju. Warto zaznaczyć, że różnica w medianach była wyższa dla kwasu migdałowego. Kwas migdałowy spowodował większy spadek aktywności gruczołów łojowych, co może być związane z właściwościami lipofilowymi i obecnością pierścienia aromatycznego w budowie cząsteczki.

Analiza zmiany poziomu melaniny skóry poddanej pojedynczemu zabiegowi wykazała wzrost wartości melaniny, bez względu na użyty kwas. Wzrost mediany wskazujący na zwiększenie ilości przebarwień w przypadku zastosowania pojedynczego zabiegu wynika z naturalnego procesu złuszczenia i przejścia zmian w wewnętrzne warstwy skóry.

Analizując stan początkowy w grupie probantów poddanych działaniu obu kwasów po aplikacji w 4 seriach i wyniki pojedynczego zabiegu, można dostrzec znaczący spadek poziomu melaniny, przy czym wyższa różnica w medianach została wykazana dla kwasu mlekowego (rys. 12 i 13).

DYSKUSJA

Pomimo szerokiego zastosowania eksfoliacji chemicznej w dermatologii oraz kosmetologii istnieje niewiele potwierdzonych naukowo dowodów na temat działania i skuteczności poszczególnych substancji złuszczących. W piśmiennictwie ocena badaczy bazuje na doborze różnych substancji, gdzie parametry preparatów nie są jednakowe i nie można na ich podstawie porównać działania dwóch substancji na skórę. Alfa-hydroksykwas stosuje się jako substancje terapeutyczne niwelujące oznaki starzenia się skóry. Dane zebrane przez Yamamoto i wsp. podczas badania 40% kwasu glikolowego, migdałowego, cytrynowego oraz octowego o pH = 2,5 wykazały, że zastosowanie kwasu mlekowego pobudza naskórek do przebudowy i przyspiesza złuszczenie naskórka. Prawdopodobne jest, że AHA stymulują keratynocyty i fibroblasty do produkcji różnych cytokin, cząsteczek adhezyjnych i czynników wzrostu, przyczyniając się do znacznej poprawy i odmłodzenia starzejącej się skóry. Ponadto analizy immunohistochemiczne dla kolagenu I i prokolagenu I w górnej części skóry właściwej wykazały, że uległy one zwiększeniu po zastosowaniu kwasu glikolowego, mlekowego oraz cytrynowego [10]. Istnieje znacząca korelacja pomiędzy nawilżeniem warstwy rogowej naskórka a poziomem naturalnego czyn-

nika nawilżającego. Biologicznie aktywny enancjomer L-(+) kwasu mlekowego jest jednym z głównych składników naturalnego czynnika nawilżającego, substancją występującą naturalnie w skórze, która odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie warstwy rogowej [11, 12]. Kwas mlekowy jest higroskopijnym składnikiem i działa jak bardzo skuteczny humektant.

Bouwstra i wsp. skoncentrowali się w badaniu na dystrybucji wody oraz obrzęku korneocytów w warstwie rogowej naskórka na różnych poziomach nawodnienia. Badanie za pomocą spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera i skaningowa mikroskopia elektronowa wykazały, że korneocyty, które mają najwyższe stężenie NMF, zatrzymują więcej wody. Przy zwiększonym poziomie uwodnienia, otoczka korneocytów efektywnie otacza zawartość komórek, kompensując zwiększoną objętość komórek [13].

W badaniu uzyskano wzrost poziomu nawilżenia wśród populacji po zastosowaniu kwasu mlekowego. Wyniki korneometryczne otrzymane podczas badania w połączeniu z danymi z piśmiennictwa wykazują, że organiczny kwas mlekowy ułatwia wchłanianie wody między komórkami w warstwach zewnętrznych naskórka, zmniejsza spistość komórek warstwy rogowej naskórka, co w efekcie prowadzi do wyższego poziomu nawilżenia.

Alfa-hydroksykwasy to związki organiczne, które są słabymi kwasami z jedną lub więcej grupami hydroksylowymi przyłączonymi do węgla alfa po grupie kwasowej. Należy pamiętać, że każdy AHA posiada inną budowę strukturalną, od której zależy działanie oraz szybkość penetracji substancji. Po przeprowadzeniu serii czterech zabiegów z użyciem kwasu migdałowego zaobserwowano u badanych probantów obniżenie poziomu wilgotności naskórka, co potwierdzono za pomocą korneometru. Kwas migdałowy jest związkiem fenolowym o działaniu przeciwbakteryjnym oraz przeciwzapalnym, obecność pierścienia aromatycznego wpływa na jego właściwości lipofilowe, co jest kluczowym czynnikiem w biologicznym działaniu substancji chemicznych [14, 15]. Edison i wsp. badali wpływ kwasu migdałowego na fotostarzenie oraz skórę łojotokową. Kwas migdałowy inkubowano z hodowanymi komórkami łojowymi *in vitro* w celu pomiaru zmian w produkcji lipidów poprzez barwienie czerwienią nilową. Po 8 tygodniach badań wszystkie parametry wykazały statystycznie istotną poprawę ($p < 0,05$). Kwas migdałowy ze względu na lipofilową strukturę zahamował produkcję lipidów oraz pobudził procesy keratynizacji [16].

AHA poprawiają zaburzenia hiperkeratolityczne, a także zwiększają plastyczność oraz elastyczność warstwy rogowej naskórka bez upośledzenia funkcji barierowej. W badaniu Berardesca i wsp. stwierdzono, że funkcja bariery ochronnej ulega poprawie poprzez niektóre AHA, co prowadzi do zwiększenia odporności na podrażnienia skóry wywołane przez SLS (*sodium lauryl sulfate*) [17]. Jednak ten ostatni korzystny efekt nie był jednakowy dla wszystkich hydroksykwasów, dał się zauważyć tylko w przypadku zastosowania AHA

o właściwościach antyoksydacyjnych [18]. Podobnej ochrony nie wykazano przy zastosowaniu kwasu salicylowego, co może wynikać z właściwości lipofilowych związków. Potwierdził ten fakt w swojej pracy badawczej Middleton, który opisał, że zdolność do wiązania wody zmniejsza się, gdy warstwa rogowa jest ekstrahowana substancjami usuwającymi lipidy, a następnie wodą, która usuwa substancje rozpuszczalne w wodzie, tak jak przypadku peelingu z kwasem migdałowym. Kwas mlekowy natomiast jako substancja higroskopijna rozpuszczalna w wodzie zwiększa zdolność wiązania wody przez warstwę rogową [19]. W grupie, gdzie przeprowadzono pojedynczy zabieg, zaobserwowano wzrost poziomu nawilżenia naskórka wśród probantów, którzy zostali poddani działaniu obu kwasów. Zastosowanie AHA moduluje keratynizację, normalizuje oraz poprawia jakość warstwy rogowej naskórka, dzięki czemu minimalizuje utratę wody, co prowadzi do poprawy nawilżenia. W przypadku skóry suchej, korneodesmosomy nie są skutecznie degradowane, a korneocyty gromadzą się na powierzchniowej warstwie skóry. Pojedynczy zabieg eksfoliacji wpływa na reakcje enzymatyczne w warstwie rogowej, zwiększając zawartość wody w naskórku. Zastosowanie pojedynczego zabiegu eksfoliacji kwasem mlekowym i migdałowym, poprzez złuszczenie warstwy rogowej, istotnie poprawiło teksturę skóry, przywracając jej bardziej zdrowy stan kliniczny i histologiczny, co wpłynęło na poprawę nawilżenia. AHA mogą modulować keratynizację skóry, ale ich biochemiczne mechanizmy mogą działać zupełnie inaczej. Aby ocenić wpływ kwasów karboksylowych, należy wziąć pod uwagę biologiczne działanie związane z budową chemiczną związku niezależnie od jego kwasowości oraz rodzaj skóry, na jaką działa dany kwas. Niektóre kwasy karboksylowe wykazują podobieństwa, lecz pojawiają się wyraźne różnice w ich działaniu miejscowym i zastosowaniach terapeutycznych.

Kolejny badany parametr w niniejszej pracy dotyczył pomiaru przesnaskórkowej utraty wody po zastosowaniu serii czterech zabiegów kwasem mlekowym oraz kwasem migdałowym. Analizując wyniki badań, przesnaskórkowa utrata wody zmalała istotnie dla obu kwasów. W grupie II, w której zastosowano pojedynczy zabieg, poziom nawilżenia naskórka wśród probantów dla kwasu mlekowego wzrósł na lewym policzku, a dla kwasu migdałowego na prawym policzku zmalał.

Lipidy odgrywają znaczącą rolę w strukturze, różnicowaniu oraz utrzymaniu integralności naskórka. W procesie keratynizacji skład lipidowy ulega zmianie. Ze względu na skład i pochodzenie, lipidy powierzchniowe można podzielić na dwie grupy: pochodzące z gruczołów łojowych i pochodzące z naskórka. Te ostatnie niezbędne są dla utrzymania odpowiedniego stanu funkcjonowania półprzepuszczalnej bariery skórnej oraz procesu dojrzewania i złuszczenia warstwy rogowej [20].

W swoich badaniach Graubauer i wsp. opisali, że podczas różnicowania lipidy naskórka ulegają uderzającym zmianom zarówno pod względem składu, jak i rozmieszczenia.

Doświadczenie na bezwłosych myszach, którym aplikowano aceton oraz eter naftowy wykazało, że stopień zaburzenia (mierzony jako przelnaskórkowa utrata wody) dla acetonu wzrastał liniowo wraz z ilością użytego lipidu, natomiast eter naftowy usuwał znacznie większe ilości lipidów, powodując mniejsze nieprawidłowości w barierze. Na podstawie chromatografii cienkowarstwowej i histochemii eter ekstrahował niepolarne lipidy, jednocześnie pozostawiając sfingolipidy oraz wolne sterole na miejscu. Zauważono liniową zależność ilości usuniętego sfingolipidu i stopnia zniszczenia bariery naskórka u myszy traktowanych acetonem, ale nie dla traktowanych eterem naftowym. Stąd nasuwa się pytanie, czy wszystkie, czy tylko określone lipidy regulują funkcję bariery przepuszczalności. Zmiany w składzie lipidów mogą radykalnie wpłynąć na stan skóry. Wyniki Graubauera wskazują na udział całej mieszaniny lipidów w barierze, samo usunięcie cząsteczek niepolarnych wydaje się powodować tylko umiarkowany stopień zniszczenia bariery [21].

Dahl i wsp. również zauważyli poprawę estetycznego wyglądu skóry po zastosowaniu kwasu mlekowego. Opisali oni działanie 12% kwasu mlekowego jako skuteczną metodę w zapobieganiu ponownemu pojawieniu się suchej skóry. Dahl leczył kserozę lotionem z 12% oraz 5% zawartością kwasu linolowego, a także preparatem niezawierającym w swoim składzie AHA. Wśród 60 osób nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy trzema parametrami, jednakże czas trwania osiągniętego efektu był istotnie większy w przypadku 12% lotionu z kwasem mlekowym [22].

W innym kontrolowanym badaniu Rawling i wsp. przeprowadzili badanie i opisali, że izomer kwasu L-mlekowego prowadzi do zwiększenia stężenia ceramidów w warstwie rogowej naskórka, czemu towarzyszy poprawa funkcji barierowej [23].

Z kolei badanie Fartascha i wsp. wykazało, że preparat zawierający 4% kwas glikolowy o pH = 3,8 stosowany 2 razy dziennie na skórę nie zmienił wartości przelnaskórkowej utraty wody, grubości skóry ani organizacji struktury lipidów bariery ludzkiej skóry właściwej. Morfologia desmosomów w dolnej części warstwy rogowej oraz spoiwość pozostały nienaruszone [24]. Obserwacje Van Scotta i wsp. pokazują natomiast, że niskie stężenia AHA zmniejszają spoiwość korneocytów w dolnych warstwach naskórka [25]. Rozbieżność w wynikach może wynikać z faktu, że probanci mieli różny rodzaj skóry. Poprawa nawilżenia w przypadku skóry suchej może być łatwo zauważalna w porównaniu ze skórą normalną, mieszaną lub tłustą.

Hydroksykwasy stosowane są w celu złuszczenia i poprawy biosyntezy lipidów wraz z funkcjami bariery naskórka [26]. Kwas migdałowy ma dużą masę cząsteczkową, co powoduje bardziej równomierne działanie oraz zatrzymanie wody w skórze poprzez wolniejszą penetrację przez warstwę rogową naskórka.

Oceniając efektywność działania kwasów w grupach badanych stwierdzono, że większy spadek aktywności gruczołów łojowych po zastosowaniu serii zabiegów wykazał kwas migdałowy, a każdy kolejny zabieg wykazywał tendencję spadkową wartości mediany. Kwas mlekowy po pojedynczym zastosowaniu sprawił istotniejszy spadek aktywności gruczołów łojowych niż kwas migdałowy. W kolejnej analizie badania zauważono, że przy porównaniu efektywności działania kwasów po pojedynczym zabiegu i po serii zabiegów dla obu kwasów, każdy kolejny zabieg powodował dalszy spadek aktywności gruczołów łojowych, stąd seria zabiegów dla skóry, która wykazuje tendencję do przetłuszczania się jest skuteczniejsza. Wynika to zapewne z mechanizmu działania kwasów, które osłabiają połączenia jonowe wewnątrz korneocytów powodując warstwowe oddzielenie się warstwy rogowej naskórka i wpływają na normalizację procesu złuszczenia [27]. Na skutek inhibicji enzymów odpowiedzialnych za metabolizm lipidów dochodzi do spadku wzajemnego przylegania wewnętrznego korneocytów, co wpływa na wyciszenie aktywności gruczołów łojowych. Kwas migdałowy – najprawdopodobniej przez swoją strukturę, która jest podobna do budowy antybiotyku oraz posiadanie pierścienia aromatycznego w swojej budowie – ma właściwości lipofilowe, dlatego efektywniej niż kwas mlekowy reguluje pracę gruczołów łojowych. AHA takie jak kwas mlekowy oraz kwas migdałowy to skuteczna metoda terapeutyczna stosowana w leczeniu takich zmian barwnikowych, jak ostuda, plamy soczewicowate i przebarwienia pozapalne [28, 29]. Korzystne efekty zastosowania AHA zaobserwowali Sharquie i wsp., którzy przeprowadzili badanie na 12 probantach z ostudą w przedziale wiekowym 24-38 lat. Za pomocą lampy Wooda oraz skali ilościowej określającej nasilenie zmian (MASI, *Melasma Area and Severity Index*) oceniano stopień nasilenia przebarwień. Zastosowano kwas mlekowy 92% o odczynie pH = 3,5, wykonując serię zabiegów co 3 tygodnie do uzyskania pożądanej odpowiedzi, ale nie więcej niż 6 sesji. Na podstawie wyniku MASI, wśród wszystkich badanych wykazano znaczną poprawę, a odpowiedź była istotna statystycznie. Ponadto badanie wykazało, że kwas mlekowy nie wykazuje jakichkolwiek działań niepożądanych oraz jest dobrze tolerowany przez osoby z IV fototypem skóry według skali Fitzpatricka [30].

Wybielające działanie kwasu mlekowego oraz kwasu migdałowego może wynikać z przyspieszonego łuszczenia, co skutkuje szybkim rozproszeniem pigmentu. AHA hamują tworzenie melaniny poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności tyrozynazy.

AHA mogą modulować keratynizację skóry, ale ich biochemiczne mechanizmy mogą działać zupełnie inaczej. Aby ocenić wpływ kwasów karboksylowych należy wziąć pod uwagę biologiczne działanie związane z budową chemiczną związku niezależnie od jego kwasowości oraz rodzaj skóry na jaką działa dany kwas.

WNIOSKI

1. Zastosowanie powierzchniowych peelingów chemicznych, tj. kwasu mlekowego oraz kwasu migdałowego o określonych parametrach przyniosło następujące wnioski.
 - Poziom nawilżenia skóry uległ znacznej poprawie po zastosowaniu kwasu mlekowego.
 - Kwas mlekowy zastosowany w serii zabiegów wpływa na zmniejszenie utraty wody i utrzymanie prawidłowej bariery warstwy naskórka.
 - Aktywność gruczołów łojowych zmniejsza się po zastosowaniu zarówno kwasu mlekowego, jak i kwasu migdałowego, jednak kwas migdałowy wykazuje silniejsze właściwości sebastatyczne oraz przeciwzapalne.
 - W celu poprawy kolorytu skóry oraz usunięcia zmian pigmentacyjnych konieczne jest zastosowanie serii zabiegów.
 - Zarówno kwas mlekowy, jak i kwas migdałowy są skuteczną metodą stosowaną w walce z melasmą, jednak lepsze wyniki uzyskuje się po zastosowaniu kwasu mlekowego.
2. Skuteczność terapii peelingami powierzchniowymi zależy od: substancji eksfoliującej, właściwości roztworu, pH, stężenia oraz rodzaju skóry, a różnice w działaniu kwasów są ściśle związane z budową ich cząsteczek.
3. Seria zabiegów z użyciem kwasu mlekowego oraz kwasu migdałowego wykazuje wyższą skuteczność w rozwiązywaniu problemów skórnych niż pojedynczy zabieg.

LITERATURA / REFERENCES

1. American Society of Plastic Surgeons 2016. Cosmetic and Reconstructive Procedure Trends. <http://plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2016/plastic-surgery-statistics-full-report-2016.pdf>. Accessed 01.01.2017.
2. Kapuścińska A, Nowak I. Zastosowanie kwasów organicznych w terapii trądziku i przebarwień skóry. *Postępy Hig Med Dosw.* 2015;69:374-383. <https://doi.org/10.5604/17322693.1145825>
3. Marzec A. *Chemia kosmetyków: surowce, półprodukty, preparatyka wyrobów*. Toruń: Dom Organizatora; 2005.
4. Sharquie K, Al-Tikreety M, Al-Mashhadani S. Lactic Acid as a New Therapeutic Peeling Agent in Melasma. *Dermatol Surg.* 2005;31(2):149-154.
5. Jurkowska S. Surowce kosmetyczne. Wrocław: Wyższa Szkoła Fizykoterapii; 2002.
6. Sharon M, Durve M, Pandey A, Pathak M. Mandelic Acid: AHA. *Partridge Publishing.* 2018;2:10-13.
7. Taylor M. Summary of Mandelic Acid for the Improvement of Skin Conditions. *Cosmet Dermatol.* 1999;6:6-28.
8. Sicińska A. Ocena stanu cery suchej po zastosowaniu serii zabiegów z kwasem migdałowym. *Kosmetologia Estetyczna.* 2015;4(1):13-23.
9. Taylor M, Yanaki J, Draper D, et al. Successful Short-Term and Long-Term Treatment of Melisma and Postinflammatory Hyperpigmentation Using Vitamin C with Full-Face Ionophoresis Mask and a Mandelic/Malic Acid Skin Care Regimen. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(1):45-50.
10. Yamamoto Y, Uede K, Yonei N, et al. Effects of Alpha-Hydroxy Acids on the Human Skin of Japanese Subjects: The Rationale for Chemical Peeling. *J Dermatol.* 2006;33(1):16-22.
11. Marczyk B, Mucha P, Rotsztein H, et al. Comparison of the skin lipid layer in acne vulgaris patients after treatment with 50% lactobionic acid, corundum microdermabrasion and a combination of both means. *J Cosmetic Dermatol Sci Appl.* 2016;6:156-166.
12. Algiert-Zielińska B, Mucha P, Rotsztein H. Lactic and lactobionic acids as typically moisturizing compounds. *International Journal of Dermatology.* 2019;58(3):374-379.
13. Bouwstra J, Graaff A, Gooris GS, et al. Water Distribution and Related Morphology in Human Stratum Corneum at Different Hydration Levels. *J Invest Dermatol.* 2003;120(5):750-758.
14. Choińska R, Dąbrowska K, Świsłocka R, et al. Antimicrobial Properties of Mandelic Acid, Gallic Acid and Their Derivatives. *Mini Rev Med Chem.* 2021;21(17):2544-2550.
15. Green B, Yu R, Van Scott E. Clinical and Cosmeceutical Uses of Hydroxyacids. *Clin Dermatol.* 2009;27(5):495-501.
16. Edison B, Smith H, Green B, et al. Mandelic Acid, a Lipophilic Alpha-Hydroxy Acid, Reduces Lipid Production, Enhances Exfoliation and Provides Clinical and Patient Perceivable Benefits to Oily and Photodamaged Skin. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):AB97.
17. Berardesca E, Distanti F, Vignoli G, et al. Alpha-Hydroxyacids Modulate Stratum Corneum Barrier Function. *Br J Dermatol.* 1997;137:934-938.
18. Perricone N. An Alpha-Hydroxy Acid Acts as an Antioxidant. *J Geriatr Dermatol.* 1993;1:101-104.
19. Middleton J. The Mechanism of Water Binding in Stratum Corneum. *Br J Dermatol.* 1968;80(7):437-450.
20. Schürer N, Elias P. The Biochemistry and Function of Stratum Corneum Lipids. In: Elias PM, ed. *Advances in Lipid Research*. London: Academic Press; 1991;24:27-56.
21. Grubauer G, Feingold K, Harris RM, et al. Lipid Content and Lipid Type as Determinants of the Epidermal Permeability Barrier. *J Lipid Res.* 1989;30:89-96.
22. Dahl MC, Dahl AC. 12% lactate lotion for the treatment of xerosis. *Arch Dermatol.* 1983;119:27-30.
23. Rawlings A, Davies A, Carlomusto M, et al. Effect of Lactic Acid Isomers on Keratinocyte Ceramide Synthesis, Stratum Corneum Lipid Levels and Stratum Corneum Barrier Function. *Arch Dermatol Res.* 1996;288(7):383-390.
24. Fartasch M, Teal J, Menon G. Mode of Action of Glycolic acid on Human Stratum Corneum: Ultrastructural and Functional Evaluation of the Epidermal Barrier. *Arch Dermatol Res.* 1997;289:404-409.
25. Yu R, Van Scott E. Alpha-Hydroxyacids and Carboxylic Acids. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3(2):76-87.
26. Piérard G, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Paquet P. Recent Advances in Toxicological Testing of the Stratum Corneum. *Br J Dermatol.* 2014;171:34-37.
27. Rdzanek Ł. Peelingi – zastosowanie, możliwości, zagrożenia. *Kosmetologia Estetyczna.* 2013;2(3):179-184.
28. Gupta A, Gover M, Nouri K, Taylor S. The Treatment of Melasma: A Review of Clinical Trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1048-1065.
29. Mazurek K, Pierzchała E. Comparison of Efficacy of Products Containing Azelaic Acid in Melasma Treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(3):269-282.
30. Sharquie K, Al-Tikreety M, Al-Mashhadani S. Lactic Acid as a New Therapeutic Peeling Agent in Melasma. *Dermatol Surg.* 2005;31(2):149-154.

otrzymano / received: 08.01.2023 | poprawiono / corrected: 14.01.2023 | zaakceptowano / accepted: 29.01.2023