

Модулация на фотопротективните механизми на човешката кожа с локални и системни средства

Д-р И. Бакърджиев, д.м.

Медицински колеж, Медицински университет - гр. Варна

Придобиването на слънчев тен дълго време беше синоним на красота и добро здраве. Това даде ход на развитието и неконтролираното използване на мощни, изкуствени източници на ултравиолетови А-лъчи. Излагането на слънчева светлина все повече се удължаваше с годините, подпомогнато от използването на фотопротектори, ефикасни срещу ултравиолетовите В-лъчи, но неефикасни срещу ултравиолетовите А-лъчи. Развитието на фотобиологията през последните години доказва значението на ултравиолетовите лъчи в мутагенезата и формирането на свободни кислородни радикали, канцерогенезата и стареенето на кожата.

Ключови думи: фотопротективни механизми, фотопротектори.

Светлината като физично явление представлява един от видовете лъчиста енергия, която съвременната физика разглежда като комплекс от материални частици - фотони. Слънчевата светлина се състои от инфрачервени, видими, ултравиолетови лъчи. Ултравиолетовите лъчи са най-активно действащата част от спектъра.

Разделят се на:

■ Ултравиолетови С-лъчи (100-280 nm)

Те не достигат земната повърхност, а се задържат от озоновия слой на атмосферата. Получени от изкуствени източници, те имат силно изразено бактерицидно действие и предизвикват еритем, появяващ се и изчезващ по-бързо от еритема, предизвикан от ултравиолетовите В-лъчи. Този вид лъчи почти изцяло се поглъщат от епидермиса. От тях до дермата достигат 1%, но поради голямата им биологична активност те причиняват еритем с последваща десквамация на епидермиса, без да се развива пигментация.

■ Ултравиолетови В-лъчи (280-315 nm)

Притежават значителна фотохи-

мична активност. Предизвикват еритем и пигментиране на кожата. Играят роля при късната или т.нар. индиректна пигментация, дължаща се на образуване на нови меланинови гранули в меланоцитите и мигрирането им към съседните кератиноцити. Тази пигментация започва 48-72 часа след облъчването, достига максимум на 7-8^{ми} ден и може да продължи няколко месеца.

■ Ултравиолетови А-лъчи (315-400 nm)

Те имат много слаба еритемогенна активност, около 1 000 пъти по-малка от тази на ултравиолетовите В-лъчи. Играят съществена роля при ранната (непосредствена, директна) пигментация, като същевременно засилват индиректната пигментация и я правят по-продължителна. Пет минути след излагане на UV-A-лъчи се получава едно леко потъмняване на кожата, достигащо максимум след един час и напълно изчезващо след 6-24 часа (феномен на Meirovski). Този феномен се дължи на оксидация на съществуващите премеланинови гранули под въздействието на ултравиолетовите А-лъчи. Ранната пигментация може да се счита като биологично адаптивна реакция.

■ Естествена защита на кожата от слънчевата светлина

Естествените ендегенни фотозащитни фактори в кожата се наричат хромофори. Това са меланинът, урокаиновата киселина, триптофанът, тирозинът, ДНК и РНК в клетките, хемоглобинът, билирубинът, бетакаротенът, еластинът, колагенът и др. аминокиселини в дермата^[1]. Окосмяването, епидермалната и меланиновата бариера са естествената защита от вредното влияние на слънчевата светлина. Разреждането или загубата на окосмяване създава предпоставка за многократно по-голямо облъчване от ултравиолетови лъчи. Епидермисът също отразява инфрачервената и видимата светлина. Фотоните на ултравиолетовите В-лъчи се абсорбират от киселите амини на кератина. Под влияние на ултравиолетовата светлина се увеличава дебелината на роговия слой. Това, както ранната и късна пигментация е адаптивна реакция и прави кожата многократно по-устойчива на слънчевата светлина. Еумеланините при индивиди с кафява и черна кожа възпрепятстват проникването на ултравиолетовите лъчи и видимата светлина на нивото на епидермиса до 98%. Придобитата пигментация под влияние на ултравиолетовите



В-лъчи и късите ултравиолетови А-лъчи значително повишава фотозащитните свойства на кожата. Натуралните пигменти с жълто-оранжев цвят (бета-каротен и кантаксантин) се натрупват в епидермиса и хиподермата и по този начин могат да играят роля на защита от дългите ултравиолетови А-лъчи. Фототипът на кожата и нейната адаптация имат предопределяща роля за уврежданията ѝ от слънчевата светлина^[2].

■ Механизми на възстановяване на ДНК след фотобиологично увреждане

Познати са три механизма на възстановяване за клетки, увредени от видимия и ултравиолетовия спектър:

■ Фотореактивация

След експозиция на светлина от видимия и ултравиолетов спектър се образуват пиримидинови димери, чрез изграждането на един циклобутанов пръстен. Увреденият молекулярен участък се възстановява на място, без да се ексцизира. Разцепването се осъществява с участието на специфичен ензим и светлина с дължина на вълната 300-450 nm. Оттам произлиза терминът фотореактивация.

■ Възстановяване чрез изрязване

Увреденият ДНК участък се отстранява и се замества от нормални нуклеотиди, чрез което се възстановява отново ДНК-функцията. Този механизъм представлява основата на възстановяването, който в научните среди се нарича "cut and patch". Протичането на този процес е т.нар. възстановяване "на тъмно", защото противно на фотореактивацията не изисква участието на светлина - "dark repair".

■ Пострепликационно възстановяване

Увреденият участък не се възстановява директно, а се игнорира или

заобикаля. Липсващата генетична информация се възстановява чрез информацията в клетките. За един покъсен момент във времето образувалите се дупки се затварят чрез възстановителна синтеза. Този механизъм работи относително дефектно, тъй като чрез него могат да се появят повече мутации отколкото при първичната ултравиолетова увреда.

■ Оксидативен стрес и канцерогенна активност

Ултравиолетовите лъчи могат да отключат формирането на свободни кислородни радикали в клетъчната цитоплазма. Тези радикали са мощни оксиданти, атакуващи различни компоненти от клетката, включващи липиди, протеини и ДНК. Главните мишени са липидите, основни компоненти на клетъчните вътрешни и външни мембрани. Веднъж оксидирани, тези клетъчни мембрани се уплътняват и губят възможността за адаптиране към промените в тяхната околна среда. ДНК, която съдържа генетичния материал е също мишена на свободни радикали, което води до структурни и генетични промени. Променените участъци от ДНК нормално се елиминират от клетъчните възстановителни механизми, но ако те се пренатоварят от прекомерно продължителна или честа експозиция, губят своята ефикасност. Засегнатите участъци се превръщат в мутации, които водят до некачествена трансмисия на генетични кодове и по този начин създават необратими увреждания в клетъчната обмяна. Когато излагането на слънце е интензивно и често, клетъчните възстановителни механизми не могат повече да елиминират мутиралите ДНК участъци. Засегнатите клетки могат да се делят неконтролирано и се превръщат в канцерогенни^[10]. Ултравиолетовите А-лъчи и ултравиолетовите В-лъчи достигат кератиноцитите на базалния слой и то точно тези, които се делят и диференцират до крайните форми на най-горния слой на епидермиса. Ако се засег-

не клетъчното деление, може да се развие кожен рак^[14].

■ Ултравиолетова индуцирана имunosупресия

Доказано е, че ултравиолетовата радиация оказва влияние върху имунния отговор на кожата, който феномен е наречен фотоимunosупресия. Проучванията показват, че след облъчване с ултравиолетови В-лъчи се намалява капацитетът на клетките. Въпреки това механизмите, по които се извършва супресията, все още се дискутират. Проведени са много invitro и invivo експерименти с животински модели и клинични проучвания, но често резултатите водят до противоречиви данни. Ултравиолетовата радиация може да предизвика клетъчно увреждане и води до инхибиране на възможностите за пролиферация на облъчените клетки^[13]. Кератиноцитите и меланоцитите са клетъчни мишени, които приимуществено се експозират на ултравиолетова радиация. В много експериментални модели е доказано, че кератиноцитите и меланоцитите имат еднаква чувствителност към ултравиолетовите В-лъчи. При облъчване на клетките с ултравиолетови А-лъчи (365 nm) меланоцитите показват по-малка чувствителност към увреждане. В заключение - ултравиолетовите А-лъчи могат да предизвикват следните ефекти: слабо потискане на имунния отговор, измерено чрез смесена лимфоцитна реакция и смесена епидермално-клетъчна лимфоцитна реакция, индуциране на секрецията на пропигномеланокортин-свързани пептиди от кератиноцитите, инхибиране на растежния потенциал на кератиноцитите и меланоцитите^[14].

■ Локални фотозащитни средства

С фотозащитна цел се използват две основни групи субстанции: фотофилтри и физични екрани.



■ **Фотофилтрите** са химически съединения, които имат свойството да абсорбират фотони. Приетата енергия се трансформира и излъчва като топлинна в околната среда^[2].

➤ Padimate O

Пара-аминобензоената киселина (РАВА) е един от най-широко разпространените химични екрани за слънцезащита. Няколко проблема ограничават нейната употреба. Тя изисква алкохолен vehiculum, оцветява облеклото и се асоциира с редица странични реакции. Нейните естери станаха по-популярни със своята значителна съвместимост в редица vehiculumi и с по-ниския си потенциал за оцветяване и странични реакции. Естерите на пара-аминобензоената киселина са най-потентните UV-B абсорбери^[18]. Тяхното все по-рядко използване се дължи на факта, че потребностите от мощни SPF продукти доведоха до създаването на множество активни съставки в един единствен продукт, за да бъде достигнат желаният SPF, замествайки отделните естери на пара-аминобензоената киселина.

➤ Octylmethoxycinnamate

Цинаматите изместиха широко дериватите на пара-аминобензоената киселина като следващите най-мощни UV-B абсорбери. Октилметоксицинаматът е най-често използваният слънцезащитен ингредиент. По мощност той е по-слаб от естерите на пара-аминобензоената киселина. Дие-таноламин метоксицинамат е водоразтворим дериват на цинамата.

➤ Octisalate

Октисалатът или октил-салицилатът се използва като съставка в защитните екрани срещу UV-B лъчите. Салицилатите са слаби UV-B абсорбери и обикновено се използват в комбинация с други UV-B филтри. Други салицилати трябва да бъдат използвани в по-високи концентрации. Като цяло те имат добър фотозащитен ефект.

➤ Octocrylene

Той трябва да бъде използван в комбинация с други UV-B абсорбери, за да бъдат постигнати по-високи слънцезащитни формули. Използването му в комбинация с други фотозащитни компоненти, като например авобензон, може да допринесе за общата стабилност на тези компоненти в специфичната формула.

➤ Phenylbenzimidazole sulfonic acid

Тази киселина е водноразтворима и се включва в продукти, които са леки за нанасяне и по-малко мазни и се използват като дневни козметични овлажнители. Тя е селективен UV-B филтър, пропускащ почти всички UV-A-лъчи.

➤ Oxybenzone

Въпреки че бензофеноните са първични UV-B абсорбери, оксибензонът абсорбира добре и UV-A-лъчите. Той се счита за широкоспектърен абсорбер и определено се включва в UV-B протекцията.

➤ Methyl anthranilate

Антрилатите са слаби UV-B филтри и те абсорбират главно спектъра в близост с UV-A-лъчите. Антралилатите са по-малко ефективни от бензофеноните и са по-рядко използвани.

➤ Avobenzon

Често се споменават с търговското им име и осигуряват силна протекция срещу широк спектър на UV-A-лъчите, включително и UV-A1. Използва се в концентрация между 2-3%. Представлява значимо допълнение към слънцезащитните продукти за широкоспектърна UV протекция, обосноваваща се на изключителната му фотостабилност и високия потенциал за взаимодействие с другите съставки на продуктите, в които е включен.

■ Физични екрани

За физични екрани се използват инертни непрозрачни субстанции, ко-

ито осигуряват фотозащита със свойството си да отразяват и разпръскват слънчевата светлина. За целта се използват следните субстанции: титанов двуокис, талк, каолин, цинков окис, железен окис в различни концентрации от 2 до 20%. Тези вещества са способни да отразяват над 90% от ултравиолетовата и видимата светлина. По време на Втората световна война военните са използвали червен петролат, титаниев диоксид и цинков окис. Последните две съставки са били с ограничена употреба, докато са били синтезирани техни микронизирани форми.

➤ Titanium dioxide

Идеалният слънцезащитен агент трябва да бъде химически инертен, безопасен, да абсорбира и отразява целия ултравиолетов спектър. Титаниевият диоксид отговаря на тези критерии и се характеризира като широкоспектърен агент. От естетична гледна точка може да бъде намален размерът на частиците на пигмента и по този начин да бъде по-слабо забележим след нанасяне върху кожата повърхност. Въпреки напредването на технологията, е трудно да бъде създаден продукт, съдържащ тази съставка, който да не предизвиква вторично побеляване на кожата след нанасяне. Може да се добавят други вещества с камуфлажен ефект. Като резултат потребителят може да нанася по-малко количество от продукта, което съответно отслабва фотопротективния ефект. Компромисен вариант са хибридните продукти, включващи комбинация от химични ултравиолетови абсорбери с неорганични екрани.

➤ Zinc oxide

Използван от много години, цинковият окис беше одобрен официално като допустима активна съставка на слънцезащитните продукти. Подобно на титаниевия диоксид, бяха създадени микронизирани фракции на ингредиента с някои предимства, включващи възможността да осигурят протекция с по-широк спектър. Цинковият



оксид предизвиква по-слабо побеляване спрямо титаниевия диоксид и осигурява по-добра UV-A1 протекция. При съставянето на фотозащитни препарати е възможно да се комбинират фотофилтри с физични екрани в съответно избрани концентрации^[8].

■ Вехикулуми

Типът вехикулум е съществен за определяне на ефекта на защита и естетичните качества на продукта. Съставките, като например емолиентите, могат да окажат огромен ефект за степента на UV абсорбация от най-активната съставка, както и дължините на вълните, които те абсорбират. Филмообразуващите вещества и емулгаторите определят състава върху кожната повърхност. Продуктите с висок SPF изискват формула, която осигурява равномерен фотозащитен филм с минимално взаимодействие между активните и неактивни компоненти. Вехикулумът определя продължителността на действие на субстанциите и водоустойчивостта им. Все още голям брой пациенти се оплакват от естетичните характеристики на препоръчаните специфични фотопротектори. Най-популярните вехикулуми са лосионите и кремове. Двухазните (масло във вода или вода в масло) емулсии позволяват широки вариации в приготвянето. Повечето от ingredientите са течности, които са инкорпорирани в маслената фаза на емулсията. Продуктите с висок SPF могат да съдържат голям брой фотопротективни субстанции, което допринася за оклузивното, мазно усещане при нанасяне на продуктите върху кожата. Други вехикулуми за органичните съставки на слънцезащитните продукти включват гелове, стикери и аерозоли. Гелове на водна основа са по-малко мазни, но те разчитат в действието си на по-ограничен брой водостабилни компоненти и са с висок потенциал на иритация. Стикери, съдържащи липидо-разтворими съставки, свързани с восъци и петролат са по-тежки за нанасяне, но са по-ефективни за пред-

пазване на ограничени участъци, като устните, носа и около очите. Аерозолите са по-удобни като форма, но понякога се нанасят трудно, дори могат да образуват непрекъснат филм. Новите вехикулуми - липозомите представляват сфери, чиято обвивка е изградена от двойни липидни мембрани, а във вътрешността си съдържат водна фаза. Основните им съставни части са фосфолипиди с или без холестерин или други естерни съединения. От фармакологична гледна точка липозомите са идеалните носители на лошо разтворими субстанции и UV-филтри в продукти за локално приложение^[20]. Предимствата на липозомите като вехикулуми са: абсорбират се от почти всички клетки, могат да поемат както липофилни, така и хидрофилни вещества, регулират целенасоченото освобождаване на активните вещества, понижават токсикологичния потенциал, осигуряват продължително действие.

■ Фотостабилност и токсичност

Фотостабилността се отнася към възможността една молекула да остане интактна при наличието на облъчване. Фотостабилността е проблем на всички UV-филтри, които съдържат молекули, абсорбиращи ултравиолетовата радиация. Направени са проучвания с авобензон с демонстриране инвитро на фотолиза, която води до спонтанно излъчване с последващо измерване на трансимисията инсисто. По този начин могат да бъдат класифицирани по сила на фотопротективен ефект и други фотопротективни химични субстанции. Тези промени са били също така наблюдавани с оксиметилцинамат и октил-диметилпарааминобензоена киселина, докато оксibenзон е останал относително стабилен. Продуктите с висок SPF доведоха до използването на множество фотопротективни средства, комбинирани в максимални концентрации, които могат да реагират помежду си.

Фотостабилността на молекулите зависи от разтворителя или използвания вехикулум. Определени компоненти могат да имат стабилизиращ ефект, като например октокрилен фотостабилизира авобензон. Резултатите от тези наблюдения инвиво все още са неясни^[16]. Най-честите оплаквания от фотопротективните средства са иритация, асоциирана с парене и изтръпване, без видим еритем. Тези промени са често наблюдавани в зоната около очите. Персистиращият в този случай контактен иритативен дерматит може да бъде трудно диференциран от същинския контактен иритативен дерматит, въпреки че истинска алергия към фотопротективните съставки е рядко наблюдавана. Отговорни за алергичните реакции са ароматизаторите, консервантите и някои други съставки. Всички слънцезащитни компоненти, които предизвикват контактна алергия могат да бъдат фотоалергени. Въпреки че е рядко, слънцезащитните съставки биха могли да предизвикат фотоконтактна алергична реакция.

Индивиди с предшестващи екзематозни състояния са определено предразположени към сенсibiliзация, което е свързано с нарушената кожно-барьерна функция^[19]. Повечето от пациентите, които развиват фотоконтактен дерматит са пациенти с фотодерматит. Пара-аминобензоената киселина и нейните деривати са обект на фотохимични и цитологични проучвания, според които органичните екрани могат да потенцират фотоканцерогенезата. Фотопротективните средства защитават увреждането на ДНК от лъчите, както и формирането на туморни формации. Рутинното използване на фотопротективни средства от хората редуцира соларната еластоза, актиничните кератози, базоцелуларните и плоскоклетъчните карциноми^[5]. Необходими са още много изследвания за доказване на връзката между фотоканцерогенезата и използването на органични химични екрани.



■ Системни фотозащитни средства

Ако външните фотозащитни средства и спазването на правилата за излагане на слънчево облъчване са недостатъчни, е необходимо използването на фотозащитни средства със системно действие.

■ Синтетични противомаларийни средства

Действието им е комплексно и не е проучено напълно: променят абсорбцията на ултравиолетовата светлина, стабилизират синтеза на ДНК, инхибират образуването на тимидинови димери, стабилизират лизозомните мембрани и потискат хидролитичните ензими, образуват комплекси с меланина, потискат имунните реакции. Добрият фотозащитен ефект на синтетичните противомаларийни средства може да се съпътства и от редица ранни и късни странични явления. Ранните странични действия се представят от астения, стомашни смущения, главоболие, световъртеж, болки в очите, левкопения, психози. Късните странични явления настъпват след продължителна употреба (над 6 месеца) и се изразяват с кожно-лигавични пигментации, невромиопатия, ретинопатия. Пигментарната ретинопатия е най-тежкото усложнение, защото може да доведе до трайна и необратима частична и пълна слепота. Опасността от тази ретинопатия дава основание на някои автори да отхвърлят използването на синтетичните противомаларийни средства.

■ Витамин Е (Tocopherol)

Витамините Е представляват различни деривати на хромана със странична верига от три изопренови остатъка, сходни с тази на фитола и витамините А и К. В природата са намерени 4 токоферола: алфа-, бета-, гама- и делта-токоферол. От тях с най-активно биологично действие е алфа-токоферол. Фотопротективните ефекти на витамин Е не са напълно изяснени.

Той има ефект като антиоксидант при пероксидацията на ненаситените мастни киселини в мембранните липиди, в които той се вражда поради дългата си верига, както и при окисляването на други мастни субстанции. Витамин Е модулира активността на циклооксигеназата и потиска биосинтезното ниво на простагландин Е2, най-вероятно чрез инхибиране на освобождаването на арахидоновата киселина от фосфолипаза А2. Взаимодействието с ейкозаноиновата система могат да предизвикат противовъзпалителен ефект и да засилят антиоксидантния му и фотопротективен ефект върху кожата^[17]. За оценка на неговата действителна фотопротективна ефективност са необходими задълбочени клинични наблюдения.

■ Каротеноиди

Те се представят от бета-каротен, който е прекурсор на витамин А и кантаксантин без възможности да се трансформира във витамин А. Абсорбционният им спектър е в областта на UV-A и е с максимум 460 nm, като укрепват клетъчните мембрани, предпазват от образуване на синглетен кислород и свободни радикали. Страничните явления на каротеноидите се представят от леки стомашно-чревни болки, жълто оцветяване на кожата, отлагане в очната макула без промени в зрението и обратима ретинопатия.

■ Витамин РР (никотинамид, витамин В3)

Никотиновата киселина представлява пиримидин 3-карбонова киселина. В организма тя се превръща в никотинамид. Никотиновата киселина и никотинамидът са градивни елементи на коензимите - никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД) и НАД фосфат. Прилага се често при фотодерматози, но на практика доста автори съобщават за незадоволителен резултат. Най-често се прилага при болни от пелагра във връзка с витаминната корекция^[2,6].

■ Thalidomide

Притежава противовъзпалително и имуномодулиращо действие. Той е с изключително голяма активност срещу фоточувствителността при лупус, хидроза вакциниформе и актинично прурито. Назначаването му трябва да бъде много внимателно при изключително стриктно спазване на съществуващите ограничения. Оказва сериозни странични действия, между които тежки тератогенни увреждания^[2,4].

■ Слънцезащитен фактор (Sun Protection Factor, SPF)

Слънцезащитният фактор на фотопротективните средства е лабораторен показател за тяхната ефективност спрямо UV-B лъчите. SPF се определя като отношение между минималната еритемна доза на кожата с фотозащитен препарат и минималната еритемна доза без фотозащитен препарат^[21]. Индивидуалната чувствителност към ултравиолетова светлина се определя по най-малката доза на облъчване, която причинява видимо зачервяване на кожата (минимална еритемна доза, МЕД). За ултравиолетовите лъчи с различна дължина на вълната МЕД е различна. Удвояването на цифрата на SPF не означава удвояване на ефекта. Избирането на подходящо фотозащитно средство трябва да се съобрази на първо място с фототипа на кожата^[7]. Колкото по-светла е тя, толкова е по-чувствителна и по-лесно изгаря.

■ UV-A протекция и методи за измерване

Въпреки че фотопротекторите осъществяват чудесна защита срещу UV-B лъчите, в голям процент нямат защита срещу UV-A. С наличието на продукти с висок SPF, позволяващи на индивидите да се излагат продължи-



телно време на слънце, без да изгряят, се повдигна въпросът за ефикасността на протекцията срещу UV-A-лъчите. Индивидите, които разчитат на фотопротекция, могат да кумулират по-висока доза слънчева радиация, включително UV-A лъчи. Няма консенсус за най-добрия метод за измерване на UV-A протекцията. Предложени са много разнообразни методи. Те са разработени на базата на директна UVA еритема (Immediate Pigment Darkening, IPD) и персистиращо пигментно потъмняване (Persisted Pigment Darkening, PPD). Резултатите с PPD метода са по-специфични. Ако протекцията срещу ултравиолетовите лъчи трябва да покрива UVA спектъра, формулата трябва да съдържа като активни съставки авобензон или неорганични и екрани. Въпреки че UV-A протекцията, която се постига със слънцезащитните екрани е по-малка от желаната, защитата срещу UV-A лъчи е по-добра при UV-A 2 лъчите (320-340 nm) или в по-тесен UV-A обхват.

■ Заключение

Тъй като ултравиолетовите В-лъчи имат хиляда пъти по-голяма енергия от ултравиолетовите А-лъчи, дълго време са били считани за отговорни за развитието на повечето фотодерматози. Пропорцията на ултравиолетовите А лъчи, излъчвани от слънцето и достигащи до земната повърхност, е 10 пъти повече от тази на ултравиолетовите В лъчи. Докато 90% от ултравиолетовата В радиация се поглъща от стратум корнеум, над 50% от получените ултравиолетови А лъчи могат да проникнат в по-дълбоките кожни структури - папиларна, ретикуларна дерма. В допълнение към увреждането на кожата, което води до преждевременно остаряване, ултравиолетовите А-лъчи могат да предизвикат много по-сериозни увреждания на клетките във времето, отколкото ултравиолетовите В-лъчи. Установено е на клетъчно ниво, че въпреки различ-

ните хромофори абсорбиращи енергия, ултравиолетовите А-лъчи генерират радикали, които увреждат мембранните липиди и протеини, както и ДНК. Това е причина за сериозни проблеми в клетъчното хранене, чувствителността към различните фактори и ефективността на кожната имунна система. Измерено е действието на кислородните радикали на кожно ниво. Резултатите са показали, че ултравиолетовите А-лъчи са по-активни на тези нива, отколкото ултравиолетовите В-лъчи^[13]. Последният стадий от ултравиолетовите облъчвания е клетъчната мутация. Някои публикации разкриват, че много малки дози ултравиолетови А-лъчи, като 1-2 минимални еритемни дози и дори повтарянето на суберитемни дози, може да доведе до ДНК увреждания (пиридиминови димери, индуциране на р53 протеин, експресия на феритин в базалните и супрабазалните зони на епидермиса и експресия на тенасцин в екстрацелуларното пространство на дермата). Всички тези промени са процес на канцерогенеза, която се развива след облъчване изцяло с ултравиолетови лъчи. От клинична гледна точка, експерименти върху животни са показали ясно, че ултравиолетовите А-лъчи сами по себе си могат да доведат до развитието на тумори. Комбинирането на ултравиолетово А с ултравиолетово В облъчване има синергистичен ефект в канцерогенезата. ■

КНИГОПИС:

1. Борова Н., Фоточувствителност и фотопротекция на кожата. *Мединфо*, 2007; 5:35-37.
2. Пенев З., Фотопротектори, Терапия на кожните и полове-предавани болести. Н. Златков, Е. Петранов, "Арсо" 2000; 426-431.

3. Савова, Добрев Х, Янкова Р, Изследвания върху фотопротективната активност на индометацина, *Дерматология и венерология*, 1995; 1:10-12
4. Cummins DL, Gaspari AA. Photoprotection by thalidomide in patients with chronic cutaneous and systemic lupus erythematosus: discordant effects on minimal erythema dose and sunburn cell formation *Br J Dermatol*. 2004 Aug; 151(2):458-64.
5. Boyd AS, Naylor M, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA, Neldner KH. The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes of dermatoheliosis. *J Am Acad Dermatol*. Dec 1995; 33(6):941-6.
6. Damian DL et al. UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J Invest Dermatol*. 2008 Feb; 128(2):447-54.
7. Diffey BL, Grice J. The influence of sunscreen type on photoprotection. *Br J Dermatol*. Jul 1997; 137(1):103-5.
8. Draelos ZD, A dermatologist's perspective on the final sunscreen monograph. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jan; 44(1):109-10.
9. Dromgoole SH, Maibach HI. Sunscreening agent intolerance: contact and photocontact sensitization and contact urticaria. *J Am Acad Dermatol*. Jun 1990; 22 (6 Pt 1):1068-78.
10. Fisher MS, Kripke ML. Systemic alteration induced in mice by ultraviolet light irradiation and its relation to ultraviolet carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1977; 74:1668-92.
11. Gasparo FP, Sunscreens, skin photobiology, and skin cancer: the need for UV-A protection and evaluation of efficacy. *Environ Health Perspect*, 2000 Mar; 108 Suppl 1:71-8.
12. Kaidbey KH, Grove KH, Kligman AM. The influence of longwave ultraviolet radiation on sunburn cell production by UVB. *J Invest Dermatol*. 1979 Sep; 73(3):743-5.
13. Lavker R, Kaidbey K. The spectral dependence for UVA-induced cumulative damage in human skin. *J Invest Dermatol*. 1997 Jan; 108(1):17-21.
14. Meunier L, Raison-Peyron N, Meynadier J. UV-induced immunosuppression and skin cancers. *Rev Med Interne*. 1998 Apr; 19(4):247-54.
15. Naylor MF, Farmer KC. The case for sunscreens. A review of their use in preventing actinic damage and neoplasia. *Arch Dermatol*. 1997 Sep; 133(9):1146-54.
16. Rougier A, Schefer H: Protection of the skin against ultraviolet radiations. *John Libbey Eurotext*, 1998, Paris.
17. Rosen CF. Topical and systemic photoprotection. *Dermatol Ther* 2003; 16(1):8-15.
18. Sayre RM, Kollias N, Ley RD, Baqer AH. Changing the risk spectrum of injury and the performance of sunscreen products throughout the day. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994 Aug; 10(4):148-53.
19. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Dermatitis*. Nov 1997; 37(5): 221-32.
20. Tran C, Sorg O, Carraux P, et al. A new model using liposomes that allow to distinguish between absorption and oxidative properties of sunscreens. *Photochem Photobiol*. 2002 Jan; 75(1):1-5.
21. Uhlmann B, Mann T, Gers-Barlag H, Alert D, Sauer mann G., Consequences for sun protection factors when solar simulator spectra deviate from the spectrum of the sun. *Int J Cosmet Sci*. 1996 Feb; 18(1):13-24.