

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Roman Nowicki

Rozprawa doktorska

Wpływ peelingów chemicznych na wybrane parametry skóry

Dorota Słodacka

Promotor: dr hab. Wioletta Barańska-Rybak, prof. nzw. GUMed

Gdańsk 2018

Składam serdecznie podziękowania:

Mojemu Promotorowi

Pani dr hab. Wioletcie Barańskiej-Rybak, prof. nzw GUMed

Szczególne wyrazy wdzięczności za prowadzenie, pomoc oraz bezcenne uwagi, a przede wszystkim za ogromną inspirację oraz motywację w trakcie wykonywania oraz redagowania przedstawionej pracy doktorskiej

Panu Profesorowi dr hab. n. med. Romanowi Nowickiemu

Kierownikowi Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed

Wyrazy wdzięczności za tworzenie optymalnych warunków do pracy naukowej, okazane wsparcie i słowa zachęty

Rodzicom - *za ogromne wsparcie i wiarę w moje możliwości*

Mężowi – *za pokłady cierpliwości i codzienną pomoc, bez której nigdy nie doszłoby do powstania tej pracy*

Spis treści

Wykaz skrótów

1. Wstęp	8
1.1 Budowa skóry	8
1.1.1 Naskórek	8
1.1.1.1 Warstwa podstawna	9
1.1.1.2 Warstwa kolczysta	16
1.1.1.3 Warstwa ziarnista	16
1.1.1.4 Warstwa jasna	17
1.1.1.5 Warstwa rogowa naskórka - bariera skórna	17
1.1.2 Skóra właściwa	22
1.1.2.1 Warstwa brodawkowa	22
1.1.2.2 Warstwa siateczkowa	22
1.1.2.2.1 Gruczoły łojowe, sebum	23
1.1.3 Tkanka podskórna	25
1.2 Mechanizmy skóry	25
1.2.1 Złuszczenie	25
1.2.2 Nawilżanie	27
1.3 Typy i rodzaje skóry	28
1.3.1 Skóra sucha	28
1.3.2 Skóra naczyniowa	29
1.3.3 Skóra ze zmianami pigmentacyjnymi	30
1.4 Peelingi chemiczne	32
1.4.1 Rys historyczny	32
1.4.2 Parametry peelingów chemicznych	34
1.4.3 Podział peelingów chemicznych	35
1.4.4 Charakterystyka alfa-hydroksykwasów	36
1.4.5 Charakterystyka poli-hydroksykwasów	37
1.4.6 Mechanizm działania AHA	37
1.5 Fale ultradźwiękowe	38
1.5.1 Sonoforeza	39
2. Cele pracy	40
3. Materiały i metody	40
3.1 Materiał	40
3.2 Metody	42

3.3	Metodologia statystyczna.....	43
4.	Wyniki	44
4.1	Nawilżenie	44
4.2	Rumień.....	52
4.3	Pigmentacja.....	59
4.4	Sebum.....	66
4.5	Wyniki ankiety wypełnionej przez probantki	73
4.6	Korelacje	75
4.7	Zależności liczby pomiarów od największej poprawy.....	78
4.8	Zależności rodzaju i liczby pomiaru od wieku.....	81
5.	Dyskusja	86
5.1	Nawilżenie	86
5.1.1	Złuszczenie.....	87
5.1.2	Glikoaminoglikany	88
5.1.3	Ceramidy	89
5.1.4	Grupa 10% i 40%	90
5.1.5	Grupa sono	91
5.2	Rumień.....	93
5.3	Pigmentacja.....	96
5.4	Sebum.....	97
5.4.1	Grupa 10%	98
5.4.2	Grupa 40%	99
5.4.3	Grupa sono	100
5.5	Zależności liczby zabiegów od największej poprawy.....	101
5.6	Ankieta probantek	103
5.7	Analiza porównawcza subiektywnej oceny badanych (ankieta) względem wyników badania	103
5.8	Zależności rodzaju i liczby zabiegu od wieku probantek.....	104
6.	Wnioski.....	106
7.	Streszczenie	106
8.	Summary	112
9.	Piśmiennictwo	118
	Spis tabel.....	133
	Spis rycin	134
	Spis wykresów	135

Załączniki 136

Wykaz skrótów

- AHA** (ang. *alphahydroxy acid*) - alfa-hydroksykwasy
- AMA** (ang. *aromatic hydroxyacids*) -aromatyczne hydroksykwasy
- APE-1/REF-1** - białko biorące udział w reperacji apurynowych i pirymidynowych miejsc w DNA
- BA** (ang. *bionic*) – kwasy bionowe
- BHA** (ang. *betahydroxy acid*) - beta hydroksykwasy
- cAMP** (ang. *adenosine 3',5'-cyclic monophosphate*) - cykliczny adenozymonofosforan
- Cdsn** - korneodesmozyna
- CE** (ang. *cornified envelope*) - koperta rogowa korneocytu
- DHI** (ang. *5,6-dihydroxyindole*) - 5,6-dihydroksyindol
- DHICA** (ang. *5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid*) – kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowy
- DSC1** - desmokolina 1
- DSC2** – desmokolina 2
- DSG1** -desmogleina 1
- DSG3** – desmogleina 3
- GAG** - glikoaminoglikany
- HA** (ang. *hyaluronic acid*) - kwas hialuronowy
- IF** (ang. *intermediate filaments*) – filanty pośrednie
- INF-γ** - interferon gamma
- LAMPS** (ang. *lysosomal-associated membrane proteins*,) - białka związane z błoną lizosomów
- LB** (ang. *lamellar bodies*) – ciała blaszkowate
- L-DOPA** (ang. *3,4-dihydroxy-L-phenylalanine*,) - 3,4-dihydroksy-L-fenylalanina
- LRO** (ang. *lysosome-related organelle*) - organelle związane z lizosomami
- LTC₄** - leukotrieny cysteinyłowe
- MCG** (ang. *membrane coating granules*) - keratynosomy
- MCR1** (ang. *melanocortin 1 receptor*) - receptor dla melanokortyny 1
- MITF** (ang. *microphthalmia associated transcript factor*) - czynnik transkrypcyjny kontrolujący melanogenezę
- NMF** (ang. *natural moisturizing factor*)- naturalny czynnik nawilżający

PAR-2 (ang. *protease-activated receptor-2*) - indukowany przez proteazę receptor 2

PCA - pyrrolidonowy kwas karboksylowy

PG - proteoglikany

PHA (ang. *polyhydroxy acid*) - polihydroksykwas

POMC - prohormon proopiomelanokortyny

rER (ang. *rough endoplasmic reticulum*) - retikulum endoplazmatyczne szorstkie

ROS (ang. *reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu

SB (ang. *stratum basale*) – warstwa podstawna

SC (ang. *stratum corneum*) – warstwa rogowa

SCCE (ang. *stratum corneum chymotryptic enzyme*) -chymotryptyczny enzym warstwy rogowej

SCs (ang. *stem cells*) - komórki macierzyste

sER (ang. *smooth endoplasmic reticulum*) - retikulum endoplazmatyczne gładkie

SG (ang. *stratum granulosum, SG*) – warstwa ziarnista

SIS (ang. *skin immune system*)– układ immunologiczny skóry

SL (ang. *stratum lucidum*) - warstwa jasna

SS (ang. *stratum spinosum, SS*) - warstwa kolczysta

TCA (ang. *trichloroacetic acid*) – kwas trójchlorooctowy

TEWL (ang. *transepidermal water loss*) - transepidermalna utrata wody

TGFβ - transformujący czynnik wzrostu β

THI (ang. *tyrosine hydroxylase isoform I*) - izoforma I hydroksylazy tyrozynowej

TNFα - czynnik martwicy nowotworów α

TOT (ang. *turn-over time*) - czas przejścia z warstwy rozrodczej do złuszczenia

TRP1 (ang. *tyrosinase related protein 1*,) - białko związane z tyrozinazą 1

TRP2 (ang. *tyrosinase related protein 2*) - białko związane z tyrozinazą 2

TYR – tyrozinaza

UD – ultradźwięki

α-MSH (ang. *melanocytes stimulating hormone α*) - α-melanokortyna

1. Wstęp

1.1 Budowa skóry

Skóra ludzka zajmuje powierzchnię 1,5-2 m². Jej waga wraz z tkanką podskórną stanowi 18-20 kg świeżej tkanki, przy czym na naskórek przypada około 0,5 kg, natomiast na skórę właściwą 3-5 kg [1]. Skóra jest bardzo ważnym organem biorącym udział w wielu procesach mających na celu integrację ze środowiskiem zewnętrznym. Pełni również funkcje ochronne zabezpieczając przed negatywnym wpływem różnorodnych czynników zewnętrznych: fizycznych, mechanicznych, chemicznych oraz bakteryjnych. Odpowiada za właściwe położenie oraz ochronę narządów wewnętrznych, stanowi również narząd czuciowy. Pełni czynną rolę w: oddychaniu, wchłanianiu, przemianie materii, utrzymaniu homeostazy środowiska wewnętrznego oraz procesach immunologicznych (*skin immune system – SIS*) [2, 3]. Dodatkowo bierze udział w metabolizmie hormonów, lipidów, białek, węglowodanów oraz witamin. Skóra zbudowana jest z: naskórka (*epidermis*), skóry właściwej (*dermis*) i tkanki podskórnej (*subcutis*) [4].

1.1.1 Naskórek

Naskórek wywodzi się z ektodermy i jest najbardziej zewnętrzną warstwą skóry o grubości 0,4 – 1, 5 mm. Pełni funkcje ochronne oraz reguluje poziom wody w skórze [5-7].

Zbudowany jest z keratynocytów ułożonych w pięć warstw: warstwę podstawną (*stratum basale, SB*), kolczystą (*stratum spinosum, SS*), ziarnistą (*stratum granulosum, SG*), jasną (*stratum lucidum, SL*) i rogową (*stratum corneum, SC*) [8, 9].

Keratynocyty zajmują 90% komórek naskórka. Ze względu na potencjał wzrostu wyróżnia się 3 subpopulacje keratynocytów: holoklony (charakteryzują się najwyższym potencjałem wzrostu), paraklony (odznaczają się najniższym potencjałem wzrostu), meroklony (typ pośredni między holoklonami a paraklonami) [10]. Przemiana komórek klonogennych przebiega od holoklonów przez meroklony do paraklonów [11]. Keratynocyty posiadają w cytoplazmie filamenty pośrednie – keratyny. Keratyny są wysoce heterogeniczną grupą białek włóknkowych o dość zwartej strukturze. Dotychczas w komórkach nabłonkowych człowieka opisano dwadzieścia izoform

keratyn od masie cząsteczkowej od 40 do 70 kDa [12]. Keratyny wykazują znaczną odporność na wpływ różnorodnych czynników chemicznych, fizycznych oraz enzymów proteolitycznych. Są higroskopijne i nierozpuszczalne w wodzie. Keratyny budują sieć filamentów pośrednich (*intermediate filaments*, IF), które wraz z mikrofilamentami i mikrobubulami tworzą podstawę cytoszkieletu [13].

Pomiędzy keratynocytami, znajdują się desmosomy, łączące komórki naskórka oraz półdesmosomy (hemidesmosomy) łączące keratynocyty z błoną podstawną. Komórki naskórka różnią się między sobą pod względem zdolności do proliferacji, syntezy białek i stopnia różnicowania. Różnice te występują w zależności od ich położenia w naskórku. Końcowym efektem procesów przemiany keratynocytów jest powstanie korneocytu, komórki warstwy rogowej naskórka [14].

1.1.1.1 Warstwa podstawna

Warstwa podstawna (rozrodcza) zbudowana jest z niezróżnicowanych komórek, które posiadają zdolność migracji do zewnętrznych warstw naskórka. Na warstwę rozrodczą składają się głównie komórki, które leżą bezpośrednio na błonie podstawnej. Stanowią one jeden rząd walcowatych keratynocytów zawierających desmosomy i hemidesmosomy. Komórki warstwy rozrodczej zawierają przede wszystkim keratyny K5 i K14 [15]. Połowa z nich wykazuje właściwości mitotyczne. Przebieg mitozy jest asymetryczny, jedna komórka potomna migruje do powierzchni naskórka, natomiast druga pozostaje w warstwie podstawnej.

W warstwie rozrodczej znajdują się komórki macierzyste (*stem cells*, SCs) [16, 17], komórki przejściowo namnażające się (*transient amplifying cells*) oraz komórki postmitotyczne. Komórki macierzyste (komórki pnia) stanowią swojego rodzaju magazyn komórek naskórka, ich podział jest bardzo powolny. Zapoczątkowują one komórki przejściowo namnażające się, które ulegają dalszemu różnicowaniu.

Keratynizacja

Keratynizacja (rogowacenie) jest ściśle regulowanym, genetycznie zaprogramowanym procesem. Podczas migracji komórki przechodzą szereg przemian takich jak: biosynteza keratyn, desmosomów, glikoprotein, lipidów powierzchniowych i białek śródkomórkowych a w konsekwencji ulegają rogowaceniu w warstwie rogowej

naskórka [18]. Komórki skóry są tak zaprogramowane aby uległy przemianie w korneocyt a następnie obumarły.

Czas migracji keratynocyty z warstwy rozrodczej do warstwy rogowej to około 14 dni, czas przejścia z warstwy rogowej do złuszczenia to kolejne 14 dni. Proces ten nosi nazwę keratynizacji a czas przejścia z warstwy rozrodczej do złuszczenia to *turn-over time* (TOT).

W pierwszych etapach keratynizacji następuje synteza wczesnych postaci lipidów oraz włókienek keratynowych z filamentów keratynowych. Lipidy warstwy podstawnej charakteryzują się znaczną ilością lipidów polarnych i niewielką liczbą wolnych kwasów tłuszczowych, ze śladowymi liczbami sfingolipidów. W kolejnych etapach, zachodzących w warstwie kolczystej, następuje wczesne różnicowanie się komórek. Włókienka keratynowe zwiększają swoją liczbę oraz zmieniają kształt. Powstają wiązania krzyżowe, keratyna staje się bardziej widoczna, natomiast lipidy w tym etapie nie ulegają zmianie. Białka keratynowe, które przechodzą do warstwy ziarnistej, zaczynają wypełniać wnętrze komórki oraz ulegają wydłużeniu. Lipidy stają się bogatsze w wolne sterole, ceramidy i glikolipidy oraz siarczan cholesterolu, pojawiają się ciała lamelarne. Konsekwencją tych wszystkich procesów jest powstanie warstwy rogowej naskórka.

W wyniku dalszych przemian keratynocyty tracą większość swoich funkcji enzymatycznych stają się płaskie i cienkie, składają się głównie z białka. Zewnętrzna warstwa keratynocytów ulega złuszczeniu w wyniku działania umiarkowanej siły. Robi się miejsce dla nowych komórek, które przesuwają się do powierzchni skóry, uzupełniając ubytek komórek. Wędrówka keratynocytów ma na celu stworzenie integralnej bariery chroniącej przed negatywnymi czynnikami środowiska zewnętrznego a także przed utratą nadmiernej ilości wody [19].

Melanina i melanogeneza

W warstwie podstawnej występują melanocyty (komórki barwnikowe skóry). Są to duże, dendrytyczne komórki wytwarzające melaninę, która jest najważniejszym czynnikiem warunkującym zabarwienie skóry. Melanocyty tworzą tak zwaną jednostkę melanocytarną zbudowaną z melanosomu połączonego z 30 - 40 keratynocytami [20]. Komórki barwnikowe z trudnością się odnawiają, ich ilość ustalona jest czasie urodzenia i nie ulega zmianie w trakcie życia. Liczebność melanocytów nie ma

bezpośrednio przełożenia na kolor skóry. Rodzaj zabarwienia skóry zależny jest od aktywności, ilości i zawartości melanosomów a także od ilościowego stosunku melanin.

Melaniny

Melaniny należą do grupy wielkocząsteczkowych barwników powstających w wieloetapowym procesie utleniania związków fenolowych [21]. Ze względu na budowę chemiczną wyróżnia się 2 rodzaje melanin: eumelaninę oraz feomelaninę.

Eumelanina charakteryzuje się ciemnobrązowym lub czarnym zabarwieniem, składa się głównie z podjednostek 5,6-dihydroksyindolu (*5,6-dihydroksyindole*, DHI) oraz kwasu 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksyowego (*5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid*, DHICA). Eumelanina wykazuje zdolność wiązania reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS), dzięki czemu ochrania komórki przed uszkodzeniem DNA, lipidów i białek [22]. Barwnik ten pełni głównie funkcję ochronną przeciwko promieniowaniu UV, jest w stanie z 99 % wydajnością zamienić pochłoniętą energię UV w ciepło [23].

Feomelanina ma kolor czerwono-żółty, zbudowana jest głównie z jednostek benzotiazynowych, rozpuszcza się w roztworach zasadowych [24]. Feomelanina nie posiada właściwości ochronnych, stanowi fotolabilny fotouczulacz, mogący być przyczyną karcynogenezy [25].

Melanosomy

Synteza melanin odbywa się na drodze melanogenezy, w melanosomach. Melanosomy są organellami związanymi z lizosomami (*lysosome-related organelle*, LRO). Charakteryzują się niskim pH, obecnością kwaśnej fosfatazy oraz białek błonowych (*lysosomal-associated membrane proteins*, LAMPS). Spełniają rolę magazynu oraz miejsca syntezy melaniny. Ochraniają również pozostałe elementy komórki przed reaktywnymi pochodnymi indolu, będącymi pośrednimi produktami w procesie melanogenezy [26]. Wyróżnia się 4 morfologiczne stadia melanosomów.

- Stadium pierwsze – kuliste premelanosomy, pozbawione tyrozynazy oraz wewnętrznych elementów strukturalnych, stadium to stanowi początek procesu organizacji macierzy melanosomalnej.
- Drugie stadium - wydłużone premelanosomy. Na tym etapie następuje rozwój aktywności tyrozynazowej, macierz melanosomalna jest kompletna oraz widoczna jest różnica pomiędzy feo- a eumelanosomami.
- Trzecie stadium – melanosomy, inicjacja syntezy feo- i eumelaniny, które są odkładane na wewnętrznych włóknkach macierzy.
- Stadium czwarte – mała aktywność tyrozynazy, melanosomy zawierają pigment melaninowy.

Wygląd dojrzałych melanosomów zależy od rodzaju produkowanej melaniny. Feomelanosomy mają kulisty kształt i wymiary 0,9 μm na 0,3 μm , natomiast eumelanosomy są eliptyczne, mają średnicę ok 0,7 μm oraz zawierają fibrylarną macierz, w której odkładana jest eumelanina [27].

Melanogeneza

Kluczowym enzymem szlaku melanogenezy jest tyrozynaza (TYR). Syntetyzowana jest ona przez rybosomy retikulum endoplazmatycznego szorstkiego (*rough endoplasmic reticulum*, rER) a następnie transportowana przez retikulum endoplazmatyczne gładkie (*smooth endoplasmic reticulum*, sER) do aparatu Golgiego. W kolejnym etapie tyrozynaza uwalniana jest w pęcherzykach związanych z błoną. Równolegle na rER syntetyzowane są białka budulcowe melanosomu, które włączane są do pęcherzyków na sER. Efektem połączenia pęcherzyków tyrozynazy oraz białek budulcowych jest melanosom.

Pierwszym etapem melanogenezy jest przekształcenie L-tyrozyny do 3,4-dihydroksy-L-fenylalaniny (*3,4-dihydroxy-L-phenylalanine*, L – DOPA). Proces ten może być katalizowany przez izoformę I hydroksylazy tyrozynowej (*tyrosine hydroxylase isoform I*, THI) i tyrozynazę lub wyłącznie tyrozynazę. Następnie L – DOPA przy udziale oksytyrozynazy ulega utlenieniu do DOPAchinionu. Forma oksy- ulega przekształceniu do formy met-, która utlenia następną cząsteczkę L – DOPA, przechodząc w deoksytyrozynazę [28]. L – tyrozyna może również ulec

utlenieniu do DOPAchinionu w jednym procesie, który katalizowany jest przez tyrozynazę, reakcja przebiega w środowisku o pH = 6,8. Oksytyrozynaza przekształca się w deoksytyrozynazę [29].

W kolejnym etapie zsyntetyzowana deoksytyrozynaza przyłącza cząsteczkę tlenu i przechodzi w formę oksy-. Dalsze stadia przekształceń DOPAchinionu uwarunkowane są obecnością związków tiolowych (cysteina, glutation). Stężenie cysteiny wewnątrz melanosomów jest głównym czynnikiem mającym wpływ na przekształcenie DOPAchinionu, a co za tym idzie wpływającym na syntezę eumelaniny i feomelaniny. W zależności od stężenia cysteiny powstaje eu- lub feomelanina.

Wartość stężenia cysteiny powyżej 0,13 μM warunkuje powstanie z DOPAchinionu 3 lub 5-cysteinyloDOPA. Następnie z udziałem peroksydazy i polimeryzacji dochodzi do powstania żółtoczerwonej feomelaniny [30].

Konsekwencją stężenia cysteiny poniżej 0,13 μM jest powstanie DOPAchromu przy udziale TYR. DOPAchrom ulega dekarboksylacji do DHI lub tautomeryzacji przy udziale białka związanego z tyrozynazą 2 (*tyrosinase related protein 2*, TRP2) do DHICA. Hydroksylowe pochodne indolu, które powstały w wyniku dekarboksylacji są utleniane pod wpływem TYR lub /i peroksydazy do indolo-5,6-chinonu oraz do kwasu indolo-5,6-chinono-2-karboksylowego pod wpływem białka związanego z tyrozynazą 1 (*tyrosinase related protein 1*, TRP1) [31]. Synteza brązowej melaniny następuje na drodze polimeryzacji powstałych produktów chinonowych.

Zsyntetyzowana melanina odkładana jest na macierzy blaszkowej wewnątrz melanocytu. Melanina przesyłana jest w melanosomach, do keratynocytów prawdopodobnie przy udziale synapsy pigmentacyjnej. Transport ten odbywać się może na zasadzie czterech mechanizmów: egzocytozy, cytofagocytozy, bezpośredniej fuzji melanocytu i keratynocytu oraz przy udziale błonowych pęcherzyków [32].

- Mechanizm egzocytozy polega na fuzji błony melanosomu z błoną komórkową melanocytu. Melanina ulega egzocytozie do przestrzeni międzykomórkowej, a następnie poprzez fagocytozę pobierana jest przez keratynocyty.
- Proces cytofagocytozy polega na zaabsorbowaniu przez sąsiadujące keratynocyty dendrytycznych zakończeń melanocytów. W reakcji tej uczestniczy indukowany przez proteazę receptor 2 (*protease-activated receptor*-

2, PAR – 2), który znajduje się na powierzchni keratynocytów [33]. Dzięki niemu dochodzi do reorganizacji cytoszkieletu oraz polimeryzacji aktyny.

- Mechanizm fuzji błon komórkowych polega na połączeniu błon melanocyta i keratynocyta. W trakcie fuzji wykorzystywane są wyrastające z dendrytycznych zakończeń melanocytów filopodia. Filopodia organizują się w kanały łączące cytoplazmy melanocytów i keratynocytów, umożliwiając tym samym transport melanosomów. Transfer melanosomów odbywa się pojedynczo z szybkością 8/25min [34].
- Ostatni proces polega na uwalnianiu błononowych pęcherzyków przez melanocyty, zawierające melanosomy. Kolejnym etapem jest fuzja lub fagocytoza melanosomów z błoną komórkową keratynocytów.

Efektem transferu melanosomów do keratynocytów jest powstanie tzw. czapeczki, parasola ochraniającego jądro DNA przed szkodliwym działaniem promieniowaniem UV. Parasol tworzą melanosomy, które układają się nad jądrami komórkowymi keratynocytów. Melanina zawarta w melanosomach działa na zasadzie lustro odbijającego i rozpraszającego promieniowanie, które dociera do naskórka.

Istotną rolę w procesie pigmentacji pełnią komórki Langerhansa oraz komórki śródbłonka. Dzięki połączeniom melanocyta z keratynocytem, przy udziale E- kahedryny, możliwa jest interakcja z komórkami Langerhansa [35]. Obniżenie ekspresji E- kahedryny skutkuje zanikiem kontroli ze strony keratynocytów. W konsekwencji prowadzi to do oddziaływania melanocytów z fibroblastami, komórkami śródbłonka a także pozostałymi melanocytami [36]. Wypustki dendrytyczne komórek Langerhansa umożliwiają ochronę melanocytów przed mikroorganizmami.

Regulacja melanogenezy

Błona melanocyta zawiera receptor dla melanokortyny 1 (*melanocortin 1 receptor*, MCR1), odgrywa on kluczową rolę w regulacji pigmentacji. MCR1 reguluje typ oraz ilość syntetyzowanej melaniny [37]. Fizjologicznymi agonistami MCR1 są α -melanokortyna (*melanocytes stimulating hormone α* , α - MSH) i hormon adrenokortykotropowy (ACTH). W wyniku ekspozycji na promieniowanie UV w skórze dochodzi do wytworzenia prohormonu proopiomelanokortyny (POMC). Na skutek modyfikacji chemicznych oraz proteolizy z POMC powstaje α -MSH oraz

ACTH. Ekspresję genu oraz białko POMC wykryto w melanocytach i keratynocytach. Fakt ten sugerować może, że melanokortyny, produkowane lokalnie, mogą regulować melanogenezę na drodze mechanizmów para, auto- lub intrakrynych [38].

Wiązanie α -MSH lub ACTH do MCR1 inicjuje aktywację cyklicznego adenylationowej i wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozylationomonofosforanu (*adenosine 3',5'-cyclic monophosphate*, cAMP). Dochodzi do syntezy czynnika transkrypcyjnego kontrolującego melanogenezę (*microphthalmia associated transcript factor*, MITF) [39]. MITF jest regulatorem ekspresji genu TYR oraz genów, które kodują TRP1 i tautomerazę DOPAchromową, enzymu wpływającego na proporcję DHICA i DHI w eumelaninie. MITF dzięki transkrypcyjnej regulacji wielofunkcyjnego białka apurynowej/pirymidynowej endonukleazy-1/czynnikowi redoks-1 (APE-1/REF-1), wpływa na regulację odpowiedzi komórkowej, na reaktywne formy tlenu. Białko APE-1/REF-1 bierze udział w reakcjach naprawczych uszkodzonego DNA. α – MSH wpływa na zwiększenie ilości katalazy, która ma kluczowy udział w rozkładzie tlenu wodoru, generowanego w wyniku ekspozycji na promienie UV.

W wyniku działania promieniowania UV dochodzi do szeregu procesów związanych z melanogenezą. Następuje wzrost dendrytyczności melanocytów, dzięki czemu dochodzi do zwiększenia transportu melanosomów do keratynocytów oraz wzrostu ilości melaniny w naskórku, co skutkuje ciemniejszym zabarwieniem skóry. Keratynocyty na skutek indukcji POMC zwiększają wydzielanie α – MSH, stymulują tym samym MCR1 na melanocytach co prowadzi do wzrostu syntezy melaniny [40].

Melanocyty zawierają w swojej błonie receptory: α i β estrogenowe, β 2 adrenergiczne, muskarynowe: M1, M3 i M5 oraz receptor melanokortynowy MCR4 wraz ze swoim ligandem β -MSH. Efektem złączenia tych receptorów z właściwą cząsteczką sygnalizacyjną jest wzrost syntezy cAMP czego następstwem jest stymulacja melanogenezy.

Do grupy czynników stymulujących proces pigmentacji należą również: witamina D3, siarka, hormony płciowe (estrogeny), hormony tarczycy, prostaglandyny E2, D2, leukotrieny, histamina, β -endorfiny, niektóre metale (złoto, srebro, miedź, żelazo), oraz interleukiny (IL-1 α , IL-1 β).

Grupę czynników wpływających hamująco na proces melanogenezy stanowią: melatonina, kwas askorbinowy, kortykosteroidy, transformujący czynnik wzrostu β (TGF β), interferon gamma (INF- γ), czynnik martwicy nowotworów α (TNF α),

hormony kory nadnerczy, leukotrieny cysteinylowe (LTC₄) oraz naturalne melaniny roślinne [41].

1.1.1.2 Warstwa kolczysta

Warstwa kolczysta zabudowana jest z 5-10 warstw wielobocznych spłaszczonych komórek. Jest to najgrubsza warstwa naskórka. Nazwa jej pochodzi od przypominających kolce białek fibrylarnych znajdujących się w desmosomach. Desmosomy stanowią połączenia pomiędzy komórkami od góry, dołu oraz po bokach. Łączą również komórki warstwy kolczystej z komórkami podstawnymi. Właściwości adhezyjne desmosomów zależą od glikoprotein przezbłonowych, z rodziny kahedryn – desmogleiny 1 i 3 (DSG1, DSG3) oraz desmokoliny 1 i 2 (DSC1, DSC2).

W warstwie kolczystej rozpoczyna się proces tworzenia ziarnistości i ciałek blaszkowatych. Ziarnistości lamelarne są prekursorami dla lipidów warstwy rogowej, znajdują się one w górnej części warstwy kolczystej. Zawierają: glikoproteiny, glikolipidy, fosfolipidy, wolne sterole, enzymy z grupy hydrolaz oraz glikozyloceramidy, które są prekursorami ceramidów.

W keratynocytach tej warstwy znajduje się keratyna K5/K14, a także K1/K10 (keratyny superbazalne). W zmianach patologicznych, jak na przykład w procesie gojenia się ran naskórka stwierdza się zmniejszoną aktywność K1/10.

Pomiędzy komórkami warstwy kolczystej występuje przestrzenie, w których krąży pełniąc funkcje odżywcze chłonka (naskórek pozbawiony jest naczyń krwionośnych). Powyżej tej warstwy rozpoczyna się proces keratynizacji. Warstwa kolczysta wraz z warstwą podstawną tworzą żywą warstwę Malpighiego (*stratum Malpighi*).

1.1.1.3 Warstwa ziarnista

Warstwa ziarnista stanowi pierwsze stadium rogowacenia. Warstwa ta zawiera liczne ziarnistości, w tym ziarna keratohialinowe. Ziarna te zbudowane są z gęstej substancji, której skład wchodzi: profilagryna, włókna keratynowe i lorykryna.

Profilagryna jest prekursorem filagryny (*filament aggregating protein*), która stanowi spoiwo scalające komórki w warstwie rogowej. Przemiana profilagryny w filagrynę zachodzi przy udziale proteaz. Jest to reakcja towarzysząca przekształceniu się komórki warstwy ziarnistej w zrogowaciały keratynocyt. Proteoliza filagryny

zachodzi jedynie przy wilgotności względnej rzędu 80-95%. Odchylenia od tych wartości zarówno w kierunku podwyższenia jak i obniżenia stopnia wilgotności prowadzą do zahamowania procesu proteolizy.

Lorykryna stanowi nierozpuszczalne białko, powstające w najwyższej części warstwy kolczystej. Zawiera znaczną ilość siarki, glicyny lub seryny, jest to główne białko, które tworzy kopertę korneocytu – kopertę rogową (*cornified envelope*, CE).

W warstwie ziarnistej znajdują się również ciała Odlanda (keratynosomy, *membrane coating granules* MCG) [42], biorą one udział w produkcji lipidów oraz komórek, które tworzą się na zewnątrz z błony komórkowej. W trakcie końcowej fazy keratynizacji keratynosomy uwalniają lipidy (glikosfingolipidy i enzymy lipidowe), tworzące spoiwo międzykomórkowe w warstwie rogowej [43].

1.1.1.4 Warstwa jasna

Warstwa jasna położona jest między warstwą ziarnistą a rogową, nazywana jest warstwą pośrednią. Keratynocyty tej warstwy pozbawione są jąder i wypełnione filamentami cytokeratynowymi. Warstwa jasna występuje w miejscach, gdzie naskórek jest pogrubiony, głównie na stopach i dłoniach.

1.1.1.5 Warstwa rogowa naskórka - bariera skórna

Warstwa rogowa zbudowana jest z warstwy zbitej (*stratum compactum*) oraz rozłącznej (*stratum dysjunctum*) [44]. Warstwę rozłączną tworzą luźno ułożone, w górnych rzędach, komórki, natomiast zbitą, położone niżej, komórki zachodzące na siebie dachówkowato.

Na warstwę rogową składa się: koperta rogowa, która otacza komórkę warstwy rogowej, korneocyty, keratyna i filagryna występująca w obrębie korneocytu, blaszki lipidowe tworzące spoiwo pomiędzy korneocytami oraz połączenia komórkowe – korneodesmosomy.

- Koperta rogowa odpowiada za wytrzymałość mechaniczną korneocytów. Zbudowana jest z dwóch głównych elementów: koperty białkowej oraz koperty lipidowej. Koperta białkowa zabudowana jest z białka - inwolukryny. Powstaje ona w miejscu zredukowanej błony komórkowej korneocytów oraz koperty lipidowej. Kopertę lipidową stanowi pojedyncza warstwa ceramidów [45-47].

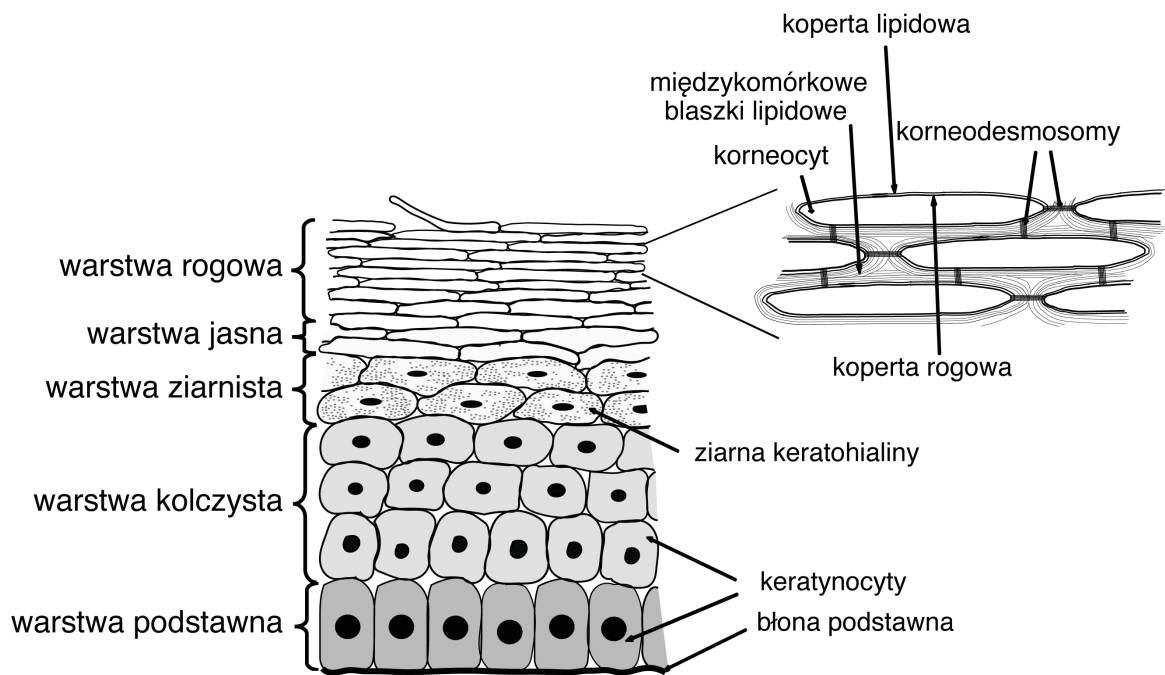
Jest ona swojego rodzaju szkieletem, dla kolejnych warstw blaszek lipidowych, które tworzą spoiwo między korneocytami [48]. Za połączenie koperty białkowej z lipidową odpowiadają oddziaływania kowalencyjne koperty ceramidowej z resztami aminokwasowymi białek strukturalnych korneocytów, w szczególności inwolukryny. Kluczową rolę, w połączeniach, odgrywa enzym transglutaminaza 1 [49, 50].

- Korneocyty – komórki warstwy rogowej naskórka odpowiedzialne za spójność warstwy rogowej [51-53]. Połączone są ze sobą korneodesmosomami, tworząc konstrukcję bariery warstwy rogowej. Korneocyty leżące w środkowej części warstwy rogowej charakteryzują się większymi zdolnościami do wiązania wody, niż te położone w głębszych warstwach. Ma to związek ze zwiększoną ilością wolnych aminokwasów w tej części. Strefa środkowa warstwy rogowej odpowiada lokalizacji naturalnego czynnika nawilżającego (*natural moisturizing factor*, NMF). NMF znajduje się w strukturze korneocytu i odpowiada za jego nawodnienie. W jego skład wchodzi: głównie aminokwasy, pyrrolidonowy kwas karboksylowy (PCA), mocznik, mleczany, amoniak, kwas moczowy, kreatynina, glukozamina, sód, wapń, potas, magnez, fosforany, chlorki, cytryniany, mrówczany a także inne związki [54, 55]. NMF jest odpowiedzialny za utrzymanie elastyczności warstwy rogowej, a co za tym idzie utrzymuje właściwy stopień hydratacji skóry [56, 57].
- Keratyna jest to higroskopijne, nierozpuszczalne w wodzie białko. Stanowi znaczną część warstwy rogowej naskórka. Charakteryzuje się helikalnym lub spiralnym kształtem, składa się z peptydów, które zbudowane są z aminokwasów. Opowiada częściowo za właściwościami ochronnymi skóry.
- Filagryna – naskórkowa proteina, która spaja włókna keratynowe i warunkuje prawidłową budowę naskórka. Prekursor wolnych kwasów tłuszczowych i PCA.
- Blaszkki lipidowe (*intercellular lamellare*) są to lipidowe struktury lamelarne tworzące macierz zewnątrzkomórkową otaczającą korneocyty. Stanowią międzykomórkową dwuwarstwową strukturę błonową warstwy rogowej

naskórka. W skład lipidowego spoiwa wchodzi: ceramidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe oraz niewielkie ilości fosfolipidów, które katalizowane są przez fosfolipazę A2 do wolnych kwasów tłuszczowych [58, 59]. Ceramidy stanowią około 50% lipidów SC. Lipidy warstwy rogowej naskórka powstają w formie prekursorów, następnie są transportowane do ciałek blaszkowatych (*lamellar bodies*, LB), a w ostatnim etapie docierają do przestrzeni międzykomórkowych [60, 61]. Funkcją bariery lipidowej jest ochrona przed nadmierną ucieczką wody ze skóry oraz ochrona przed zewnątrzpochodnymi substancjami [62]. Zaburzenie procesów związanych z powstawaniem lipidowego spoiwa SC skutkuje osłabieniem bariery naskórkowej oraz odpowiedzi immunologicznej [63, 64].

- Korneodesmosomy – desmosomy warstwy rogowej naskórka. Zbudowane są z desmogleiny 1 (DSG1) i desmokoliny 1 (DSC1). DSG1 i DSC1 pomiędzy przylegającymi do siebie korneocytami łączy się homofilnie. Wewnątrz korneocytu połączone są za pośrednictwem białka płytki korneodesmosomalnej (*plaque*), z mikrofilamentami keratynowymi. Wśród białek płytki korneodesmosomalnej wyróżnia się: plakoglobinę, desmoplakinę i plakofilinę. Białka te odpowiadają za stabilność i kohezję bariery naskórkowej warstwy rogowej [65]. Kolejnym białkiem korneodesmosomów jest korneodesmozyna (Cdsn) [66]. Uznaje się, że Cdsn ochrania DSG1 i DSC1 przed przedwczesną proteolizą.

W utrzymaniu oraz zapewnieniu odpowiedniego funkcjonowania wszystkich elementów warstwy rogowej biorą udział: białka strukturalne, ciała blaszkowate, enzymy ulegające syntezie (transglutaminazy, proteazy, inhibitory proteaz) oraz enzymy biorące udział w metabolizmie lipidów. Wszelkie zaburzenia w budowie SC skutkują hiperplazją naskórka oraz zaburzeniem procesów złuszczenia [67].



Ryc. 1. Schemat budowy naskórka (Struktura molekularna bariery naskórkowej i jej zaburzenia w wybranych chorobach z grupy rybiej łuski; Śniegórska D., Kowalewski C., Wertheim-Tysarowska K.)

Schemat położenia korneocytów przypomina ceglany mur, określa się go mianem cegły i zaprawy (*bricks and mortar*). Korneocyty wraz z keratynami, filagryną i kopertą białkową to „cegły”. Natomiast koperta lipidowa oraz blaszki lipidowe, wypełniające przestrzeń między korneocytami, stanowiące lipidowe spoiwo to „zaprawa” [68].

Funkcja warstwy rogowej

Dzięki swojej unikalnej strukturze warstwa rogowa naskórka pełni rolę bariery ochronnej skóry. Jej budowa, będąca uwodnioną mieszaniną białek i lipidów, stanowi szczelną, nienaruszoną strukturę, która zapewnia ochronę przed utratą wody ze skóry [69]. Bariera naskórkowa ma za zadanie uniemożliwić wnikanie przez skórę substancji z zewnątrz, a także ograniczyć nadmierną dyfuzję wody ze skóry właściwej. SC bierze aktywny udział w procesie nawilżenia skóry. Szczelnie działająca bariera ogranicza penetrację substancji chemicznych oraz drobnoustrojów.

Utrzymanie odpowiedniego poziomu nawilżenia skóry przez barierę rogową możliwe jest dzięki regulacji procesu transepidermalnej utraty wody (*transepidermal water loss*, TEWL) [70]. Na właściwe działanie bariery oraz zapobieganie zbyt

wysokiemu poziomowi TEWL mają wpływ: korneocyty, lipidy warstwy rogowej naskórka, NMF.

Korneocyty odznaczające się właściwym stopniem nawilżenia tworzą szczelną barierę utrzymującą odpowiedni poziom nawilżenia w skórze. Jedynie nieuszkodzony, właściwie działający mur skórny, zbudowany z korneocytów, pozostanie odporny na urazy mechaniczne oraz będzie w wystarczający sposób regulował TEWL.

Lipidy warstwy rogowej wypełniają przestrzenie międzykomórkowe, stanowią zaprawę zgodnie z teorią cegły i zaprawy. Ceramidy stanowią lipidy powierzchniowe. Wyróżnia się 9 klas ceramidów, przy czym ceramid 1, posiada najbardziej znaczącą rolę w złuszczeniu oraz zapewnieniu szczelności bariery naskórkowej [71]. Badania wykazują, że odpowiedni poziom ceramidów, cholesterolu oraz kwasów tłuszczowych jest niezbędny do utrzymania homeostazy przepuszczalności naskórka [72, 73]. Obniżenie poziomu lipidów naskórkowych skutkuje natychmiastowym zakłóceniem pracy bariery i wzrostem jej przepuszczalności [74].

Naturalny czynnik nawilżający stanowi naturalny mechanizm, który utrzymuje właściwy poziom nawodnienia warstwy rogowej. Zmniejszona dyfuzja wody jest skutkiem swoistych interakcji jonowych pomiędzy NMF a keratyną. W wyniku wspomnianych reakcji dochodzi do zmniejszenia sił międzycząsteczkowych pomiędzy włóknami keratynowymi oraz do nasilenia metabolizmu włókien elastycznych, a co za tym idzie zwiększenia plastyczności SC. Obniżony poziom wilgotności środowiska zewnętrznego skutkuje syntezą mniejszej ilości NMF.

Woda w warstwie rogowej naskórka

Nadmierna ilość wody w SC jest przyczyną zbyt wysokiego poziomemu uwodnienia korneocytów a co za tym idzie utratą ich właściwości barierowych. Korneocyty ulegają pęcznieniu, stają się miękkie i łuskowate. Następuje zwiększenie przepuszczalności bariery dla substancji zewnątrzpo pochodnych, głównie hydrofilowych, oraz wody znajdującej się w głębszych warstwach skóry.

W wyniku niedoboru wody w naskórku skóra staje się mniej plastyczna i sprężysta, pęka przez co nie spełnia swoich funkcji barierowych. Prawidłowa, średnia zawartość wody to około 13%, dopuszczalne odstępstwa wynoszą 2%. Większe wahania wody skutkują nadmierną ilością wody w skórze lub skórą zbyt odwodnioną, w obu przypadkach dochodzi do zaburzenia funkcjonowania bariery naskórkowej [75].

1.1.2 Skóra właściwa

Skóra właściwa ma grubość od 500 μm do 1 mm i wywodzi się z mezodermy [76]. Naskórek połączony jest ze skórą właściwą granicą naskórkową o falistym przebiegu. Elementem łączącym naskórek ze skórą właściwą jest błona podstawna. Zbudowana jest ona z białek i proteoglikanów, które powstają z komórek naskórka i skóry właściwej. Na błonę podstawną składa się: blaszka jasna zawierająca laminę oraz blaszka ciemna zawierająca proteoglikany i kolagen typu IV. Pod blaszką ciemną znajdują się włókna mocujące naskórek do skóry, włókna te zbudowane są z kole genu typu VII. Skórę właściwą tworzy tkanka łączna właściwa, która zawiera: komórki, włókna tkanki łącznej, istotę podstawową oraz naczynia krwionośne i zakończenia nerwowe [77]. W budowie skóry właściwej wyróżniamy warstwę brodawkową i siateczkową.

1.1.2.1 Warstwa brodawkowa

Warstwa brodawkowa zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej, górna jej część wnika w naskórek w postaci brodawek. W warstwie tej występują: fibroblasty, fibrocyty, naczynia krwionośne, włókna kolagenowe, elastyczne, sprężyste i ciała dotykowe. [78]. Włókna warstwy brodawkowej skóry właściwej charakteryzują się dość luźnym ułożeniem, pomiędzy nimi występują liczne zakończenia nerwowe, naczynia włosowate i limfatyczne. Struktura warstwy brodawkowej zapewnia skórze rozciągliwość oraz zdolność do przekazywania bodźców i wymiany substancji odżywczych [79].

1.1.2.2 Warstwa siateczkowa

Warstwa siateczkowa stanowi 80% całej grubości skóry właściwej, jej struktura jest bardziej zbita niż struktura warstwy brodawkowej. W warstwie siateczkowej występuje mniej komórek, natomiast więcej naczyń krwionośnych. Włókna kolagenowe tworzą pęczki ułożone równoległe do powierzchni skóry, włókna sprężyste są grubsze w porównaniu do warstwy brodawkowej. Dodatkowo, w warstwie siateczkowej występują odcinki wydzielnicze gruczołów potowych i mieszki włosowe oraz receptory czuciowe [80]. Warstwa siateczkowa zapewnia skórze wytrzymałość oraz odporność na uderzenia i wszelkiego rodzaju uciski.

Fibroblasty są komórkami, które najliczniej występują w skórze właściwej, odpowiadają one za produkcję: włókien kolagenu i elastyny, glikoprotein strukturalnych glikozoaminoglikanów (GAG) oraz proteoglikanów (PG) [81]. Fibroblasty biorą udział w produkcji wielu rodzajów kolagenu włóknistego (typ I, II, III, IV, V, VII, XI, XII). Kolagen I, III i V jest odpowiedzialny za właściwości mechaniczne, kolagen IV i VII występuje w błonie podstawnej oraz włóknach kotwiczących, typ VI odpowiada za stabilizację większych włókien kolagenowych, IX, XII współtworzy formowanie kolagenu I i III. Fibroblasty syntetyzują tromboplastynę, która jest formą prekursorową elastyny, stanowi ona główne białko włókien elastycznych [82]. GAG biorą udział w utrzymaniu homeostazy skórnej [83]. PG, zwane także mukopolisacharydami, biorą czynny udział w adhezji, różnicowaniu oraz migracji komórek. Odpowiadają za wiązanie włókien w obrębie skóry właściwej oraz czynników wzrostu, które są nieodzownym elementem w procesach prawidłowego gojenia się ran i angiogenezy. Ze względu na swoją hydrofilną strukturę wiążą się z kwasem hialuronowym (*hyaluronic acid*, HA), przez co wykazują znaczną zdolność do wiązania wody, a co za tym idzie wpływają na utrzymanie odpowiedniego stopnia nawilżenia skóry. Proteoglikany związane w tej postaci, dzięki wychwytywaniu cząsteczek wody, tworzą żel, będący zbiornikiem wodnym dla skóry. Fibroblasty produkują kwas hialuronowy, który ze względu na swoje właściwości higroskopijne utrzymuje skórę na odpowiednim poziomie nawodnienia [84].

1.1.2.2.1 Gruczoły łojowe, sebum

Gruczoł łojowy jest częścią jednostki włosowo – łojowej [85], która zlokalizowana jest na powierzchni całej skóry, wyłączając powierzchnie dłoniowe rąk oraz podeszwy stóp. Mieszki włosowo- łojowe stanowią wgłębienia naskórka do skóry właściwej. Zabudowane są z: przewodu zakończonego w brodawce skóry właściwej, włosa, gruczołu łojowego i przewodu łojowego.

Gruczoł łojowy składa się z pojedynczych lub licznych gron, które łączą się w przewód łojowy. Przewód łojowy zbudowany jest z wielowarstwowego nabłonka kolczystego, który stanowią keratynocyty. W przewodzie łojowym kolonizują bakterie, których źródłem substancji odżywczych są keratynocyty i łój.

Łój skórny (sebum) produkowany i wydzielany jest przez komórki gruczołów łojowych (sebocyty). Wydzielanie odbywa się na drodze holokrynowej – sebocyty

ulegają rozpadowi po uwolnieniu swojej zawartości. Wydzielenie sebum na powierzchni skóry odbywa się w sposób ciągły oraz warunkowane jest skurczem mięśni gładkich (mięsień przywłosowy). Intensywność wydzielenia łoju na powierzchnię skóry zależy od: proliferacji sebocytów, syntezy lipidów, lizy komórek oraz szybkości przepływu zapasów łoju nagromadzonych w mieszku.

Łój ma postać oleistego płynu, który zawiera: trójglicerydy, wolne kwasy tłuszczowe, estry wosku, skwalen, cholesterol. Lipidy na powierzchni skóry mają odmienny skład od łoju, który produkowany jest przez gruczoły łojowe (Tabela 1)

Tab. 1 Skład łoju (*Trądzik. Diagnostyka i leczenie; Webster GF., Rawlings AV.*)

	Łój wytwarzany przez gruczoł łojowy (%)	Łój pochodzący z powierzchni skóry
Trójglicerydy	60	40
Wolne kwasy tłuszczowe	40	20
Estry wosku	25	25
Skwalen	15	15
Cholestetol	1-2	1-2

Rola sebum:

- Odpowiada za utrzymanie homeostazy skóry [86].
- Wraz z łożem skórny odbywa się transport witaminy E, która jest lipofilnym antyoksydantem odpowiedzialnym za ochronę, znajdujących się na powierzchni skóry, lipidów przed utlenianiem [87].
- Glicerol stanowi główny składnik trójglicerydów występujących w łożu. Bierze on udział w utrzymaniu właściwej, szczelnej bariery naskórkowej. Badania wskazują, iż w wyniku pozbawiania zdolności do produkcji łoju, a tym samym glicerolu, dochodzi do nieprawidłowości w funkcjonowaniu bariery naskórkowej [88].

- Sebum wykazuje właściwości antybakteryjne. Kwas cis-6-dekaenowy, który powstaje w wyniku działania $\Delta 6$ -desaturazy, z kwasu palmitynowego, może stanowić do 25% wszystkich kwasów tłuszczowych znajdujących się w sebum [89]. Kwas ten, występujący wyłącznie u ludzi, wykazuje aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich (+), w tym *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus salivarius* oraz beztlenowych *Fusobacterium nucleatum*.
- Łój skórny ma działanie nawilżające oraz odpowiada za transport składników niezbędnych do przemiany metabolicznej naskórka, syntezy lipidów i witaminy D [90].
- Sebum bierze udział w lokalnej regulacji stężenia androgenów w tkankach oraz wpływa na ekspresję cytokin prozapalnych i regulację steroidogeny w skórze.

1.1.3 Tkanka podskórna

Tkanka podskórna zbudowana jest ze zrazików tłuszczowych (adipocytów), pomiędzy którymi występuje tkanka łączna. Prekursorem adipocytów są preadipocyty, wypełnione tri glicerydami, komórki przypominające kształtem fibroblasty.

Pomiędzy skórą właściwą a tkanką podskórną brak jest wyraźnej granicy. Różnica między tymi warstwami opiera się na zróżnicowanej strukturze tkanki łącznej. Tkanka podskórna charakteryzuje się dość wiotką tkanką łączną, w której występuje kolagen, żel PE oraz adipocyty magazynujące triglicerydy. Struktura tkanki podskórnej, bogata w komórki tłuszczowe, zapewnia jej właściwości izolacyjne oraz stanowi magazyn energii. Występują w niej również: naczynia krwionośne, zakończenia nerwowe oraz części wydzielnicze gruczołów potowych [91].

1.2 Mechanizmy skóry

1.2.1 Złuszczenie

Złuszczenie pełni istotną rolę w procesach nawilżania skóry. Proces złuszczenia jest naturalnym zjawiskiem, któremu poddane są komórki warstwy rogowej naskórka. Proces powstawania warstwy rogowej naskórka jest nieodzownym elementem

złuszczenia, ponieważ aby został on zakończony warstwa SC musi ulec rozpadowi na drodze złuszczenia.

Zjawisko złuszczenia polega na rozerwaniu połączeń pomiędzy korneodesmosomami. Proteolityczna degradacja korneodesmosomalna następuje w wyniku aktywacji prekursorów enzymów uczestniczących w złuszczeniu oraz dezaktywacji ich inhibitorów. Główne enzymy umożliwiające oderwanie korneocytów od SC to: chymotrypsyna i trypsyna. Działanie chymotrypsyny polega na rozerwaniu wiązań peptydowych białek. Jej aktywność jest najwyższa przy pH 8, jednakże działa również przy pH 5,5. Za złuszczenie komórek skóry odpowiedzialny jest chymotryptyczny enzym warstwy rogowej (*stratum corneum chymotryptic enzyme SCCE*). SCCE występuje jedynie w skórze oraz mieszkach włosowych, zostaje aktywowany przy udziale enzymu trypsynopodobnego [92, 93]. Drugi enzym trypsynopodobny biorący udział w procesie złuszczenia wchodzi w interakcję z SCCE, dzięki czemu następuje jego aktywacja. Enzym ten należy do grupy proteaz serynowych, najwyższa jego aktywność występuje przy pH 9 [94, 95].

Zjawisko złuszczenia ma istotny wpływ na zmianę zawartości wody w skórze. Nieprawidłowe złuszczenie przyczynia się do zaburzenia integralności SC a co za tym idzie zwiększenia przepuszczalności dla wody. W sytuacji, gdy dochodzi do obniżenia poziomu zawartości wody w warstwie rogowej następuje upośledzenie funkcji enzymatycznych niezbędnych do prawidłowego procesu złuszczenia i zalegania korneodesmosomów na powierzchni naskórka. Warunkiem prawidłowego złuszczenia jest desmosomalna degradacja [96]. Retencja korneodesmosomów jest związana z zwiększoną zawartością kahedryn (DSG1, DSC1) i Cdsn niezmięionej postaci [97]. Zwiększona zawartość niezmięionych kahedryn obserwowana jest także w przypadku wystąpienia zmian związanych z chorobami, rybią łuską i łuszczycą. Podczas procesu złuszczenia następuje zmniejszenie sił kohezji łączących korneocyty. Jest to kontrolowany proces mający na celu utrzymanie prawidłowych funkcji barierowych naskórka.

Złuszczenie korneocytów jest integralną częścią utrzymania odpowiedniego stopnia nawilżenia, ponieważ tylko w przy odpowiedniej ilości wody proces ten może przebiegać prawidłowo. Złuszczenie keratynocytów to zaprogramowany proces, który rozpoczyna się w warstwie ziarnistej i jest konsekwencją apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórki.

1.2.2 Nawilżanie

Woda jest elementem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania skóry, a zwłaszcza warstwy rogowej [98]. Utrata wody z powierzchni skóry musi być dokładnie regulowana. Jej zawartość w SC jest niezbędna do prawidłowego dojrzewania korneocytów, a co za tym idzie wzmocnienia i tworzenia bariery naskórkowej oraz do prawidłowego procesu złuszczenia. Odpowiedni poziom nawodnienia ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu zdrowej skóry.

Mechanizmy związane ze zjawiskiem nawilżania są bardzo złożone. Woda znajdująca się w skórze występuje w różnych stanach: woda ulegająca migracji (należy tu głównie woda SC) oraz woda pochodząca z głębszych warstw skóry, która nie ulega migracji (woda strukturalna), jest ona silnie związana z cząsteczkami biologicznymi [99, 100]. Proces dyfuzji wody strukturalnej jest powolny, w odróżnieniu od procesu dyfuzji wody ulegającej migracji, który następuje z dużą szybkością.

Magazynem wody jest skóra właściwa, ze względu na zawartość proteoglikanów [101]. PE zbudowane są ze zmiennej liczby łańcuchów GAG, które wraz z oligosacharydami przyłączone są za pośrednictwem wiązań O- lub N- glikozydowych do białkowego rdzenia PG. Dekoryna jest szeroko rozpowszechniona w tkankach, stanowi ona główny proteoglikan skóry [102]. Łańcuchy GAG połączone z PG charakteryzują się istotną aktywnością osmotyczną dzięki, której przyciągają znaczne ilości wody do macierzy zewnątrzkomórkowej. Proces ten umożliwia powstawanie uwodnionego żelu, który odpowiada za odpowiedni stopień nawilżenia skóry. Skóra właściwa stanowi magazyn, z którego woda dyfunduje, zgodnie z gradientem stężeń, do zewnętrznych partii naskórka. Finalnie, woda dociera do powierzchni skóry, z której odparowuje.

Struktury warstwy rogowej naskórka (korneocyty, NMF, lipidowe elementy cementu międzykomórkowego, emulsja hydrolipidowa powierzchni skóry) stanowią barierę odpowiedzialną za nadmierne odparowywanie wody.

Zawartość wody w poszczególnych warstwach naskórka wynosi: warstwa podstawna 50-70%, warstwa kolczysta 40-50%, warstwa ziarnista 20-40%, warstwa rogową 10-15%. Spadek ilości wody SC poniżej 10% skutkuje odwodnieniem skóry [103]. Prowadzi to do obniżenia funkcji naprawczych skóry oraz osłabienia zdolności barierowych warstwy rogowej. Dochodzi także do dalszej utraty wody ze skóry.

Stały przepływ wody wynosi średnio 5g wody/m²/na godzinę. W przypadku, gdy przepływ wynosi od 8 do 10g/m²/na godzinę skóra jest odpowiednio nawodniona, natomiast, gdy przepływ mieści się w granicach 3g/m²/na godzinę stopień nawilżenia jest niedostateczny i warstwa rogowa ulega wysuszeniu. Przy średnim przepływie 5g/m²/na godzinę w ciągu doby następuje utrata wody rzędu 300 – 400 ml. Pomimo znacznej ucieczki wody ze skóry jej ilość jest systematycznie uzupełniana na skutek dyfuzji z głębszych warstw.

Warunkiem utrzymania właściwego stopnia nawilżenia skóry jest równowaga warunkująca prawidłowe stężenie wody w skórze (szybkość migracji z głębszych warstw skóry powinna być równa szybkości przenikania i odparowywania) oraz możliwość utrzymania wody przez warstwę rogową. Istotą zwiększenia poziomu nawilżenia jest ograniczenie przepływu wody poprzez obniżenie gradientu stężeń, zwiększenie zdolności wiązania wody oraz wzmocnienie bariery naskórkowej.

1.3 Typy i rodzaje skóry

1.3.1 Skóra sucha

Skóra sucha charakteryzuje się obniżonym poziomem wody w warstwie rogowej naskórka. Stwierdza się także niskie stężenie NMF oraz zmiany w składzie lipidów naskórkowych. Skórę suchą cechuje szorstkość, drobnopłatowe złuszczenie, rozpadliny a niekiedy pęknięcia oraz krwawiące rany [104]. Objawom tym może towarzyszyć świąd, pieczenie, bolesność i odczyn rumieniowy [105, 106]. Nadwrażliwość na czynniki mechaniczne, chemiczne oraz środowiskowe. Drobnopłatowe, niepełne złuszczenie w postaci zalegających na powierzchni skóry korneocytyów, jest wynikiem zaburzenia działania enzymów hydrolitycznych, które swoją pełną efektywność osiągają w środowisku o odpowiednim stopniu nawilżenia.

Przyczyny powstawania skóry suchej

Wśród przyczyn suchości skóry wyróżnia się czynniki endogenne, takie jak: wiek, choroby ogólnoustrojowe (choroby nerek, cukrzyca, zaburzenia hormonalne,

choroby układu krążenia), uwarunkowania genetyczne, stany związane z nieprawidłowym wydzielaniem potu i łoju (stwardnienie rozsiane, AIDS) [107].

Drugą grupę stanowią przyczyny egzogenne, do których należą: uszkodzenia mechaniczne, stosowanie nieodpowiednich preparatów pielęgnacyjnych (mydła, agresywne środki powierzchniowo czynne), warunki środowiskowe (zbyt niska lub zbyt wysoka temperatura, nadmierna ekspozycja na promieniowanie UV), środowisko pracy (klimatyzacja, światło jarzeniowe, obecność środków chemicznych, czynniki infekcyjne, alergizujące, toksyczne), leki (retinoidy), awitaminozy (witamina A), odwodnienie organizmu (wymioty, biegunki), palenie tytoniu [108].

1.3.2 Skóra naczyńniowa

Skóra naczyńniowa charakteryzuje się nadmierną reaktywnością objawiającą się rumieniem i teleangiektazjami.

Teleangiektazje (*teleangiectases*) należą do grupy drobnych, rozszerzonych naczyń włosowatych spłotu podbrodawkowego. Ze względu na intensywny, krwistoczerwony kolor prześwitują przez skórę [109]. Najczęściej pojawiają się w postaci skupisk naczyń, niekiedy mogą występować tak licznie, że tworzą rumień (*teleangiectatic erythema*).

Rumień w początkowej fazie jest przemijający, jednakże może przejść w trwałe zmiany, objawiające się permanentnym zaczerwienieniem skóry z wyraźnymi drobnymi naczyńkami krwionośnymi [110]. Przemijający lub utrwalony rumień najczęściej uwidacznia się w tak zwanych okolicach rumieniowych ciała (*blush area, flushing region*) – okolice twarzy, szyi i dekoltu oraz górna część klatki piersiowej [111]. Rumień twarzy, w większości przypadków, obejmuje skórę policzków i nosa. Silne unerwienie naczyń skórnych poprzez pozazwojowe włókna układu współczulnego jest przyczyną intensywnej gry naczyńniowej w określonych rejonach twarzy.

Rumień częściej występuje u kobiet. Fakt ten wynika z oddziaływania hormonów estrogenowych, które działają rozluźniająco na mięśnie naczyń krwionośnych, przyczyniając się do ich rozszerzenia [112, 113]. Skórze naczyńniowej często towarzyszy uczucie pieczenia, ściągnięcia oraz kłucia. Nadmierna reaktywność naczyńniowa niekiedy stanowi wstęp do trądziku różowatego, określana jest wtedy mianem *prerosacea*.

Przyczyny powstawania skóry naczyńniowej

Wśród przyczyn endogennych, będących przyczyną skóry naczyńniowej, wyróżnia się: uwarunkowania genetyczne, nadmierną reaktywność naczyń krwionośnych a także płytką ich lokalizację, zaburzenia hormonalne, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia żołądkowo – jelitowe [114].

Egzogenne czynniki przyczynowe skóry stanowią: czynniki atmosferyczne (ekspozycja na promieniowanie UV, wiatr, mróz, ciepłe i suche powietrze, różnice temperaturowe), wpływ temperatury (gorące potrawy i napoje, sauna), nieodpowiednia pielęgnacja (alkohol etylowy, kamfora, mentol), leki (nitrogliceryna, glikokortykosteroidy, morfina i inne leki opioidowe, katecholaminy, kwas nikotynowy, chemioterapeutyki, środki antykoncepcyjne), stres, kawa, nikotyna, intensywne ćwiczenia fizyczne.

1.3.3 Skóra ze zmianami pigmentacyjnymi

Zmiany pigmentacyjne (hiperpigmentacje) są to zaburzenia barwnikowe, wrodzone lub nabyte, występujące w postaci nieregularnych lub ograniczonych plam o ciemniejszym zabarwieniu niż naturalny kolor skóry [115]. Zmiany pigmentacyjne związane są z zaburzoną syntezą melaniny a także niewłaściwym jej rozmieszczeniem w skórze.

Typy hiperpigmentacji:

Przebarwienia ograniczone

1. Ostuda (*chloasma*) Występuje w postaci ciemnobrunatnych plam, zlokalizowanych na skórze twarzy. Charakteryzuje się nieregularnym, dobrze odgraniczonym zarysem. Powstaje w wyniku nagromadzenia melaniny w warstwie podstawnej naskórka oraz nietrzymania barwnika (transport melaniny do skóry właściwej). Wzrost ten jest spowodowany zwiększoną liczbą i aktywnością melanocytów, a także nasileniem ekspresji tyrozynazy [116]. Do grupy czynników mających wpływ na rozwój ostudy należą: hormony żeńskie, ekspozycja na promieniowanie UV, uwarunkowania genetyczne.

2. Piegi (*ephelis, freckle*) są to plamy barwnikowe pojawiające się najczęściej przed 3 rokiem życia, mogą być także indukowane zmianami hormonalnymi [117]. Występują w postaci żółtawych, jasnobrązowych plam o średnicy ok. 3 mm. Zlokalizowane są głównie w obrębie twarzy, dekoltu, ramion i przedramion. Mechanizm powstawania polega na wzroście ilości wytwarzanej melaniny przez niezmienną liczbę melanocytów. W wyniku ekspozycji na promieniowanie UV następuje intensyfikacja ich zabarwienia.
3. Plamy soczewicowate (*lentigo*) stanowią ciemnobrązowe, małe zmiany barwnikowe, zlokalizowane w obrębie całego ciała. Występują na skutek zwiększonego wytwarzania melaniny, związanej ze zmianą proliferacji melanocytów na granicy skórno – naskórkowej.
4. Plamy o zabarwieniu kawy z mlekiem (plamy *café- au-lait*) Występują w postaci dużych, owalnych zmian o równomiernym zabarwieniu i łagodnym odgraniczeniu. Pojawiają się w wyniku zwiększonej ilości melaniny, a także nieznacznego wzrostu melanocytów.
5. Mechaniczne – powstają jako następstwo nawracających uszkodzeń skóry. Mechanizm polega na nadprodukcji melaniny przez uszkodzone keratynocyty oraz przemieszczeniu się barwnika do skóry właściwej.
6. Pozapalne – powstają wskutek działania chorób z komponentem zapalnym (łuszczyca, liszaj płaski, trądzik pospolity, wyprysk, toczeń rumieniowaty układowy, atopowe zapalenie skóry, choroby wątroby). Hiperpigmentacje pozapalne pojawiają się na skutek zapalenia na granicy skórno- naskórkowej, która wpływa na przemieszczanie się melaniny do skóry właściwej.
7. Chemiczne – pojawiają się w wyniku ekspozycji na środki chemiczne, które indukują toksyczne kontaktowe zapalenie skóry (furokumaryny, dziegieć, gaz musztardowy, błękit metylenowy, róż bengalski, fenotiazyny, sulfonamidy). Na skutek ekspozycji, na środki chemiczne, dochodzi do uwalniania wolnych rodników, które mają bezpośredni kontakt ze skórą. Uszkadzają one struktury komórkowe, czego następstwem jest ostra reakcja zapalna w skórze [118].

8. Ciepłne – powstają jako konsekwencja wpływu długotrwałego nagrzewania skóry (przewlekłe stosowanie butelek z gorącą wodą, poduszki elektryczne). Przebarwienia ciepłne charakteryzują się rumieniem, którego następstwem jest hiperpigmentacja. Występują w postaci siateczkowych przebarwień, będących efektem elastozy skórnej oraz wzrostu syntezy melaniny.
9. Słoneczne – pojawiają się w wyniku ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Pierwszą fazą jest wystąpienie rumienia na skutek rozszerzenia naczyń krwionośnych w warstwie brodawkowej, następnie dochodzi do uszkodzenia keratynocytów oraz nasilenia pigmentacji [119].

Przebarwienia ograniczone o rozpowszechnionych rozkładzie

Charakteryzują się występowaniem pojedynczych, odgraniczonych wykwitów, które zajmują dużą powierzchnię ciała. Należą tu zaburzenia: nietrzymanie barwnika, przebarwienia linijne i spiralne, przebarwienia siateczkowe [120].

Przebarwienia rozsiane

Do grupy tej należą hiperpigmentacje powstające z przyczyn wewnętrznych tj. choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego (cukrzyca, niedoczynność tarczycy), zaburzenia układu pokarmowego, choroby wątroby, nerek. Zmiany skórne polegają na pociemnieniu dużych obszarów ciała w wyniku zwiększonej ilości melaniny.

1.4 Peelingi chemiczne

1.4.1 Rys historyczny

Złuszczenie peelingami chemicznymi jest powszechnie znane i wykorzystywane w dermatologii. Starożytni Egipcjanie jako pierwsi odkryli złuszczące właściwości substancji chemicznych w 1550 pne. [121]. Do procedur peelingowych wykorzystywano między innymi alfa-hydroksykwas (alpha hydroxy acid, AHA) zawarte w kwaśnym mleku. Egipcjanki przecierały twarz plasterkami owoców cytrusowych oraz osadem po winie aby usunąć zewnętrzną warstwę naskórka. Dzięki tym zabiegom skóra stawała się jasna, gładka i miękka.

Rzymianie i Grecy stosowali okłady zawierające silnie drażniące substancje aby poprawić wygląd swojej skóry. Popularnymi środkami złuszczącymi były również pumeks, mirra oraz żywice, które dodawane były do peelingów chemicznych

Dermatologiem, który wprowadził peelingi do świata medycyny był wiedeński lekarz Ferdinand von Hebra. W 1884 roku próbował on likwidować przebarwienia i piegi stosując mieszanki kwasu solnego, octowego i siarkowego. Używanie środków silnie drażniących oraz wydłużony czas aplikacji prowadziło do powstawania znacznych uszkodzeń skóry.

Kolejnego kroku w historii peelingów chemicznych dokonał niemiecki dermatolog Paul G. Unna. W 1882 roku opisał działanie kwasu salicylowego, trójchlorooctowego (*trichloroacetic acid*, TCA), fenolu i rezorcyny. Unna stworzył pastę zawierającą w swoim składzie tlenek cynku i rezorcynę. Stosowanie pasty miało na celu: redukcję przebarwień, zmarszczek, wyrównanie kolorytu skóry oraz ograniczenie nadmiernego rogowacenia skóry.

W 1903 roku brytyjski dermatolog George Miller Mackee, zaczął powszechnie stosować peelingi z fenolem w celu likwidacji blizn potrądzikowych. Po dwóch latach opublikował wraz z Georgem Henrym Foxem procedurę likwidacji piegów na skórze twarzy przy użyciu fenolu.

Kolejne doświadczenia oraz efekty stosowania eksfoliacji chemicznej zdobywano podczas I Wojny Światowej. Wykorzystywano wtedy na szeroką skalę peelingi fenolowe. Zaobserwowano, że aplikacja peelingu fenolowego prowadzi nie tylko do wyleczenia ale także poprawy stanu skóry, likwidacji blizn i zmarszczek. Zastosowanie fenolu zostało opracowane po I Wojnie Światowej we Francji [122].

W 1927 roku amerykański lekarz, H. O. Bames, który jako jeden z pierwszych wykonał operację plastyczną, opisał działanie peelingów powierzchniowych w połączeniu z rezorcyną.

W 1946 roku amerykański chirurg Urkov odkrył i opisał metodę eksfoliacji fenolem połączonym z okluzją a także mieszaniny peelingów powierzchniowych, rezorcyny z kwasem mlekowym i salicylowym.

W 1950 roku dr Max Jessner wprowadził roztwór bazujący na mieszaninie kwasu salicylowego, mlekowego i rezorcyny. Preparat znany jest do tej pory jako roztwór Jessnera [123].

W 1962 roku chirurg plastyczny Thomas Baker i Howard Gordon zaprezentowali mieszaninę zawierającą 55% fenol, wodę i olej krotonowy. Preparat

o zbliżonym składzie jest używany do dziś. Formuła Baker-Gordon wykorzystywana była w leczeniu głębokich zmarszczek. Efektem zabiegu było podrażnienie oraz bardzo długi czas gojenia, pojawiały się również blizny oraz liczne przebarwienia [124].

W 1986 roku Harold Brody i Chenault Hailey połączyli działanie TCA z innymi peelingami i powstało pojęcie peelingów działających średnio głęboko. W 1989 roku Gary Monheit zastosował odmienną, działającą średnio głęboko mieszaninę rezorcyny, kwasu mlekowego, salicylowego oraz TCA.

W 1970 roku Eugene Van Scott i R. J. Yu rozpoczęli badania nad alfa-hydroksykwasami. Doświadczenia te doprowadziły do powstania pojęcia peelingów powierzchniowych na bazie AHA. Pod koniec 1970 roku została opracowana metoda eksfoliacji przy użyciu alfa hydroksykwasów [125].

1.4.2 Parametry peelingów chemicznych

Moc kwasu

Moc kwasu jest parametrem wpływającym na działanie peelingu kwasowego. Stężenie kwasu jest wartością określającą moc kwasu. Im wyższe stężenie tym większa moc kwasu i intensywniejszy efekt złuszczący preparatu. Kolejnym współczynnikiem określającym moc kwasu jest pH. Wskaźnik pH stanowi miarę kwasowości danego roztworu. Im niższa wartość pH tym kwas ma większą moc, natomiast wyższy współczynnik pH warunkuje mniejszą moc preparatu, a co za tym idzie obniżenie jego właściwości złuszczących. Parametr pH jest ściśle powiązany ze wskaźnikiem pKa. Współczynnik ten stanowi ujemny logarytm stałej dysocjacji danego kwasu w określonych warunkach. Dzięki wskaźnikowi pKa możliwe jest ustalenie klasyfikacji słabych kwasów i zasad. Wskaźnik pH to suma wartości pKa roztworu oraz logarytmu ilorazu stężenia zasady i kwasu w określonym roztworze [126]. Klasyfikacja pKa obejmuje wartości od 1 do 14 [127]. Im wartość pKa jest bardziej zbliżona do 0 tym roztwór może być uważany za bliższy silniejszemu kwasom. Wartość pKa bliższa 14 - peeling posiada właściwości zbliżone do silnej zasady.

Podłoże

Istotnym wskaźnikiem wpływającym na działanie peelingu chemicznego jest rodzaj podłoża, w którym rozpuszczony jest kwas. Podłoże powinno być dostosowane do rodzaju kwasu oraz typu skóry. Kwasy: glikolowy, mlekowy i cytrynowy rozpuszczalne są w wodzie. Preferowanym podłożem tym przypadku będzie emulsja typu olej w wodzie (o/w). Zewnętrzną fazą emulsji o/w jest woda. Dzięki takiej strukturze podłoża większość cząsteczek kwasu będzie miała lepszy kontakt ze skórą. Kwas salicylowy, rozpuszczalny jest w tłuszczach, dlatego odpowiedniejsza będzie emulsja woda w oleju (w/o), w której cząsteczki kwasu salicylowego rozpuszczone w fazie olejowej będą lepiej przylegały do skóry.

1.4.3 Podział peelingsów chemicznych

Słowo peeling (ang.*peel*) oznacza zrzucić skórę, złuszczać, obierać. Preparaty należące do grupy peelingsów chemicznych to środki, które po miejscowej aplikacji na skórę wywołują kontrolowane uszkodzenie naskórka lub skóry właściwej. Prowadzi to do uruchomienia kaskady reakcji naprawczych, które wpływają na wymianę części lub całości naskórka, mogą także zainicjować proces przebudowy kolagenu. Peelingsi chemiczne można podzielić na trzy podstawowe grupy w zależności na głębokość penetracji.

1. Peelingsi bardzo powierzchowne – złuszczeją całą warstwę rogową, penetrują do warstwy kolczystej naskórka. Mogą złuszczać do 0,06 mm, powyżej warstwy podstawnej. Do grupy tej należą hydroksykwasy: AHA – kwas migdałowy, kwas glikolowy 20-70%, beta hydroksykwasy (*betahydroxy acid*, BHA) - kwas salicylowy 20-30%, polihydroksykwasy (*polyhydroxy acid*, PHA) - glukonolakton, kwasy bionowe (*bionic*, BA) – kwas laktobionowy i maltobionowy oraz aromatyczne hydroksykwasy (*aromatic hydroxyacids*, AMA) [128]. 10-15% TCA, 1-2 warstwy roztworu Jessnera (14% rezorcynol, 14% kwas salicylowy, 14% kwas mlekowy, etanol), zewnętrzne preparaty tretinoiny. Charakteryzują się działaniem keratolitycznym, wywołują złuszczenie oraz zaczerwienienie mające charakter przejściowy.

2. Peelingi powierzchniowe – penetrują całą warstwę naskórka, do 0,45 mm. Należą tu: 20-35% TCA, 70% kwas glikolowy, roztwór Jessnera. Wywołują zaczerwienienie i łuszczenie się skóry.
3. Peelingi średniogłębokie - penetrują do górnej warstwy siateczkowej, do 0,6 mm. Wywołują kontrolowane złuszczenie całego naskórka, dodatkowo powodują stan zapalny warstwy brodawkowej [129]. Do grupy tej należą: 50% TCA, 88% fenol, roztwór Jessnera i 35% TCA (kombinacja Colemana), roztwór 70% kwasu glikolowego i 35% TCA (kombinacja Monheita).
4. Peelingi głębokie docierają do środkowej warstwy siateczkowej skóry właściwej, penetrują powyżej 0,6 mm. Charakteryzują się działaniem melanotoksycznym, często wywołują hiperpigmentacje pozapalne. Należy tu m.in. peeling fenolowy Barkera-Gordona (olejek krotonowy, fenol, płynne mydło Septisol).

1.4.4 Charakterystyka alfa-hydroksykwasów

Alfa-hydroksykwasy (α -hydroksykwasy), nazywane kwasami owocowymi, należą do grupy peelingów chemicznych bardzo powierzchniowych [130]. Otrzymywane są z: trzciny cukrowej, kory wierzby, mleka, owoców, migdałów, występują powszechnie w naturze. Mogą być również pozyskiwane na drodze syntezy chemicznej [131, 132]. Grupę AHA stanowią kwasy: glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, migdałowy [133].

Kwas migdałowy

Kwas migdałowy (kwas 2-hydroksyfenylooctowy) [134] należy do grupy α -hydroksykwasów. Jest on produktem naturalnego pochodzenia [135], pozyskiwany jest na drodze hydrolizy wyciągu z gorzkich migdałów (*Amygdalus Communis var Amara*), moreli oraz wiśni [136]. Cząsteczka kwasu migdałowego jest dość duża, zbudowana jest z 8 atomów węgla, dlatego też, penetruje on bardziej jednolicie i łagodniej niż inne kwasy, w tym kwas glikolowy [137]. Wartość pKa wynosi 3,41. Kwas migdałowy

pozbawiony jest działania drażniącego, dlatego też może być stosowany u pacjentów z wrażliwą, cienką, suchą i odwodnioną skórą [138]. Rozpuszcza się w alkoholu etylowym oraz izopropylowym, a także w tłuszczach, słabiej w wodzie. Nie wykazuje działania fotouczulającego. Charakteryzuje się działaniem bakteriobójczym, bakteriostatycznym oraz depigmentacyjnym [139, 140].

1.4.5 Charakterystyka poli-hydroksykwasów

Glukonolakton (delta-lakton kwasu glukonowego) należy do grupy poli-hydroksykwasów. Jego działanie jest zbliżone do AHA, stanowi nową generację alfa-hydroksykwasów, jednakże odznacza się zmniejszonym potencjałem drażniącym [141]. Charakteryzuje się właściwościami antyoksydacyjnymi, porównywalnymi z kwasem askorbinowym i alfa-tokoferolem [142]. Wykazuje skuteczność w zakresie poprawy nawilżenia, wyrównania kolorytu skóry [143]. Może być stosowany do skór suchych, wrażliwych, odwodnionych, z trądzikiem różowatym oraz z atopowym zapaleniu skóry [144]. Glukonolakton często stosowany jest w połączeniu z innymi AHA w tym z kwasem migdałowym.

1.4.6 Mechanizm działania AHA

Procedura eksfoliacji z wykorzystaniem peelingów chemicznych polega na kontrolowanej aplikacji AHA, na powierzchnię skóry [145]. W wyniku kontaktu kwasu ze skórą dochodzi do rozszczepienia połączeń desmosomalnych naskórka i zmniejszenia sił kohezji łączących korneocyty [146-148]. Konsekwencją tego procesu jest czasowe zmniejszenie warstwy rogowej naskórka. Przyspieszenie utraty komórek oraz oddzielenie ich od zdrowych tkanek wpływa korzystnie na poprawę funkcjonowania bariery skórno – naskórkowej oraz wygląd skóry. Po serii kilku zabiegów z udziałem AHA dochodzi do przebudowy naskórka oraz powrotu do jego odpowiedniej grubości [149]. Następuje również wzrost syntezy ceramidów, które są odpowiedzialne za funkcje barierowe skóry [150-152]. W wyniku aplikacji alfa-hydroksykwasów dochodzi do wzrostu penetracji substancji aktywnych stosowanych na skórę [153]. Dowiedziono, że najefektywniejszy wpływ na skórę mają peelingi wykonywane w seriach zabiegowych [154]. Wymienione procesy zachodzące w skórze mogą prowadzić do znacznego wzrostu poziomemu nawilżenia, jednak badania wpływu AHA wymagają jeszcze kontynuacji [155].

Procedura zabiegowa użycia kwasu migdałowego polega na manualnej aplikacji peelingu na powierzchnię skóry. Preparat nakładany jest na określony zakres czasu, w zależności od oczekiwanego efektu. Stosunkowo nową metodą aplikacji peelingsów chemicznych jest procedura polegająca na wprowadzeniu peelingsów chemicznych przy użyciu ultradźwięków.

1.5 Fale ultradźwiękowe

Fale ultradźwiękowe (ultradźwięki, UD) należą do grupy fal mechanicznych. Charakteryzują się częstotliwością wyższą niż próg słyszalności ucha ludzkiego. Diagnostyka medyczna wykorzystuje ultradźwięki o częstotliwości 1-3 MHz [156]. Uznaje się, że efekt terapeutyczny zależy od właściwego ustalenia wskazań, metody aplikacji oraz dawki. Istotą terapeutycznego działania UD jest przekazanie tkankom energii mechanicznej, która wywołuje w nich liczne zjawiska biologiczne i fizyczne.

W związku z faktem, że fale ultradźwiękowe są falami mechanicznymi podlegają one prawom akustycznym (rozchodzenie się i ugięcie) [157]. Fale akustyczne swoje źródło znajdują w drganiach ośrodków sprężystych (gazy, ciecze, ciała stałe). Ośrodki sprężyste charakteryzują się umiejętnością tworzenia sił przeciwstawnych sprężystych. Wytrącenie cząsteczek ośrodka sprężystego z położenia równowagi wywołuje ich drgania. Charakter sprężysty ośrodka zapewnia przenoszenie drgań z jednej warstwy na następną. Dzięki tym właściwościom zespoły cząsteczek wprawiane są w ruch drgający o określonej częstotliwości [158]. Przenoszenie drgań na sąsiednie zespoły cząsteczek określa się mianem fali. Wyżej opisana fala, której cząsteczki ośrodka drgają prostoliniowo zgodnie z kierunkiem jej rozchodzenia, nazywana jest falą podłużną.

Działanie biologiczne ultradźwięków

Według prawa Grotthusa-Drapera energia UD wywołuje w tkankach odczyn jedynie w przypadku, gdy zostanie przez nie w dostatecznej ilości pochłonięta [159]. Ultradźwięki wywołują w organizmie wiele zmian pod wpływem działania ich energii. Zmiany te dzielą się na miejscowe (pierwotne) i ogólne (wtórne).

Do zmian miejscowych należy działanie: mechaniczne (mikromasaż elementów tkanek), ciepłne (wybiórcze ogrzewanie, podniesienie temperatury tkanek poddanych ekspozycji UD) i fizykochemiczne (oddziaływanie na koloidy tkankowe, przesunięcie pH w kierunku zasadowym).

Zmiany ogólne stanowią: wzrost przepuszczalności błon komórkowych, usprawnienie oddychania tkankowego, zmiana struktur koloidów tkankowych, układów jonowych oraz odczynu tkanek na zasadowy, przyspieszenie procesów metabolicznych oraz wzrost przepływu krwi [160].

1.5.1 Sonoforeza

Sonoforeza (ultrafonoforeza) jest metodą wprowadzania substancji aktywnych do skóry przy udziale ultradźwięków. Pierwsze opublikowane informacje odnośnie sonoforezy pojawiły się pod koniec 1950 roku [161].

Warstwa rogowa naskórka jest mało przepuszczalna dla substancji chemicznych [162], dzięki wykorzystaniu ultradźwięków następuje wspomaganie transportu w głąb skóry. Preparaty chemiczne mogą być wprowadzane przy użyciu fali ultradźwiękowej [163, 164]. W wyniku działania UD następuje lokalna zmiana przepuszczalności warstwy rogowej [165, 166]. Dochodzi także do podniesienia temperatury, co skutkuje wzrostem energii kinetycznej wprowadzanego preparatu. Dodatkowo zwiększa się ukrwienie, a w konsekwencji dochodzi do rozszerzenia dróg przenikania. Substancja chemiczna wprowadzana jest drogą transepidermalną, transdermalną, transfolikularną oraz przez mikrouszkodzenia. Dyfuzja wprowadzanego preparatu ułatwiona jest dzięki mechanicznej składowej UD. Zabiegi sonoforezy są postrzegane jako bezpieczne i nieinwazyjne [167].

Defekty skórne, takie jak nadmierna suchość, rumień oraz zaburzenia pigmentacji stanowią złożony problem, sprawiający wiele trudności terapeutycznych. Większość badaczy swoje badania opierała na aplikacji odmiennych rodzajów peelingów chemicznych wyłącznie metodą manualną. W pracy zastosowano nowatorską metodę aplikacji powierzchniowych peelingów chemicznych wykorzystującą ultradźwięki. Niezmiernie interesujący jest fakt oddziaływania kwasu migdałowego i glukonolaktonu na skórę, zastosowanego w odmiennej metodyce aplikacyjnej.

Nieliczne dane literaturowe dotyczą wykorzystania kwasu migdałowego i glukonolaktonu w różnych stężeniach, pH oraz ich wpływie na strukturę i funkcjonowanie skóry. W większości, piśmiennictwo wskazuje doniesienia odnoszące się do zastosowania kwasu glikolowego, który jest obecnie najpopularniejszym, powierzchniowym peelingiem chemicznym, stanowiącym również element peelingów skojarzonych. Dotychczasowe, nieliczne publikacje opisują kwas migdałowy jedynie w kontekście likwidowania zmian związanych z trądzikiem oraz procesem starzenia się skóry. Istnieją jedynie pojedyncze doniesienia literaturowe opisujące wpływ kwasu migdałowego i glukonolaktonu stosowanego w serii oraz przy pomocy różnych metod aplikacji na parametry czynnościowe skóry. Zauważalny jest również fakt braku badań porównawczych pomiędzy odmiennymi metodami aplikacji, stężeniami i pH powierzchniowych peelingów chemicznych. Porównanie tych elementów ma na celu wybór odpowiedniej metody wpływającej na poziom nawilżenia, rumień, pigmentację oraz serum skóry.

2. Cele pracy

1. Ocena wpływu powierzchniowych peelingów chemicznych na wybrane parametry skóry.
2. Porównanie działania powierzchniowych peelingów chemicznych o różnym stężeniu i pH, aplikowanych manualnie oraz przy pomocy ultradźwięków na poziom nawilżenia, rumień, pigmentację oraz sebum skóry.
3. Wskazanie najefektywniejszej procedury zabiegowej, stężenia oraz pH powierzchniowego peelingu chemicznego mającego wpływ na nawilżenie, rumień, pigmentację i sebum.

3. Materiały i metody

3.1 Materiał

Badaniami objęto grupę 90 kobiet. W doświadczeniu wzięły udział jedynie kobiety, w celu uniknięcia wpływu różnic płci na wyniki badania. Wszystkie probantki

dobrowolnie wyraziły zgodę na uczestniczenie w projekcie. Każda probantka przed przystąpieniem do badania wypełniła Ankietę nr 1 (zał. 1) oraz po zakończonym projekcie Ankietę nr 2 (zał. 2) po zakończonym projekcie.

Kryteria włączenia stanowiły: płeć – kobieta oraz odpowiedni rodzaj skóry – sucha odwodniona, z rumieniem i zaburzoną pigmentacją.

Do kryteriów wyłączenia należały:

- Okres ciąży,
- okres karmienia piersią,
- naruszenie ciągłości naskórka,
- nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatów,
- ostre oraz przewlekłe procesy infekcyjne m.in. gruźlica, opryszczka, stosowanie izotretinoiny w ostatnich 6 miesiącach,
- epilepsja,
- niestabilność emocjonalna,
- zabiegi chirurgiczne w obrębie twarzy w ostatnich 6 miesiącach,
- skłonności do keloidów,
- występowanie chorób skóry: trądzik różowaty, atopowe zapalenie skóry: kontaktowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry.
- urządzenia elektroniczne np. rozrusznik serca.

Probantki zostały poinformowane o celu powyższego badania, czasie trwania, sposobie jego przeprowadzenia, oczekiwanych, korzyściach, ewentualnym ryzyku i zagrożeniach, wszelkich niedogodnościach związanych z uczestniczeniem w tym badaniu oraz o prawach i obowiązkach. Probantki wyraziły świadomą, pisemną zgodę na udział w projekcie. Dodatkowe pytania dotyczące badania mogły kierować bezpośrednio do osoby prowadzącej badania. Badanie zostało przeprowadzone za zgodą Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (decyzja z dnia 15.07.2014, nr NKBBN187/2014).

3.2 Metody

Pacjentki zostały randomowo przydzielone do 3 grup, każda liczyła 30 osób.

Probandkom z grupy pierwszej (Grupa 10%) zaaplikowano 10% kwas migdałowy z 25% glukolaktonem o pH 4,0 metodą manualną.

Pacjentkom z grupy drugiej (Grupa 40%) zaaplikowano 40% kwas migdałowy o pH 1,5 metodą manualną.

Probandkom z grupy trzeciej (Grupa sono) zaaplikowano 10% kwas migdałowy z 25% glukolaktonem o pH 4,0 metodą wykorzystującą ultradźwięki (sonoforeza). Użyto aparatu emitującego ultradźwięki o częstotliwości 1 MHz.

Średni wiek osób w grupie 10% wynosi 40,3 (8,5) lat (zakres 26-54 lat), w grupie 40% wynosi 35,6 (6,8) lat (zakres 25-49 lat) oraz w grupie sono wynosi 38,4 (8,7) lat (zakres 25-59 lat). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wieku w badanych grupach (ANOVA $F=2,32$, $p=0,1053$). Szczegółowe dane umieszczono w Tabeli 2

Pacjentki zostały poddane serii 6 zabiegów w odstępach tygodniowych. Pomiary parametrów czynnościowych skóry zostały dokonane przed rozpoczęciem badania (Pomiar 1), po 14 dniach (Pomiar 2), 28 dniach (Pomiar 3), po 42 dniach (Pomiar 4).

Pomiary stopnia nawilżenia naskórka wykonane zostały przy pomocy urządzenia Corneometer® MC900 - Courage + Khazaka Electronic GmbH (Köln/Niemcy). Metoda pomiaru uwodnienia warstwy rogowej naskórka jest metodą pojemnościową i pozwala ocenić pojemność elektryczną wierzchnich warstw naskórka do głębokości ok. 10-20 μm . W przypadku, gdy naskórek jest odwodniony, ze względu na stałą dielektryczną wody, proporcjonalnie zmienia się pojemność elektryczna SC. Im wyższa wartość pomiaru korneometrycznego, tym lepszy stopień nawilżenia naskórka.

Pomiary wskaźnika rumienia i melaniny dokonane były przy użyciu urządzenia Mexameter® MC900 - Courage + Khazaka Electronic GmbH (Köln/Niemcy). Wskaźnik rumienia mierzony był światłem o długości fali 568, 560 nm, natomiast melaniny światłem o długości fali 880nm. Pomiarów dokonywano podczas prostopadłego przyłożenia sond do powierzchni skóry.

Pacjentki przystępujące do badania przestrzegały 5 godzinnej przerwy od momentu zmywania twarzy a w ciągu godziny przed pomiarem probantki nie stosowały żadnych emolientów. Badany obszar skóry nie był poddawany bezpośrednio

działaniu promieniowania słonecznego. Pomiary wykonywane były w tych samych warunkach zewnętrznych - w tym samym pomieszczeniu o temperaturze 20-22°C o względnej wilgotności powietrza 50-60%. Pacjentki aklimatyzowały się przez 30 minut. Została zachowana ta sama godzina pomiaru u każdej probantki.

Tab. 2 Charakterystyka podstawowa badanych grup względem wieku

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
Wiek					0,1053
śr. (SD)	40,3 (8,5)	35,6 (6,8)	38,4 (8,7)	38,0 (8,2)	
zakres (min-max)	26,0-54,0	25,0-49,0	25,0-59,0	25,0-59,0	
mediana	41,0	34,0	38,0	38,0	

3.3 Metodologia statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system). version 10.0. www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Brown-Forsythe'a).

Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya. dla Kruskala-Wallisa test Dunna).

W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxon (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzаныmi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzаныmi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej).

Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera).

W celu stwierdzenia powiązania siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

4. Wyniki

4.1 Nawilżenie

Średnie nawilżenie w pomiarze 1 dla grupy 10% wynosiło 52,5 (7,0) (zakres 40,5-65,8), dla grupy 40% wynosiło 52,2 (7,3) (zakres 35,3-66,3) oraz dla grupy sono wynosiło 55,8 (6,7) (zakres 39,3-69,5). W pomiarze wyjściowym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic nawilżenia ze względu na rozpatrywane grupy ($p=0,1266$).

Średnie nawilżenie w pomiarze 2 dla grupy 10% wynosiło 62,81 (7,4) (zakres 46,4-73,5), dla grupy 40% wynosiło 56,31,2 (5,8) (zakres 45,4-67,9) oraz dla grupy sono wynosiło 65,82 (5,0) (zakres 54,9-75,5). Po drugim (2) pomiarze nawilżenie różniło się w sposób istotny statystycznie w badanych grupach ($p=0,0001$). Probandki otrzymujące 40% charakteryzowały się istotnie niższym nawilżeniem w porównaniu do grupy 10% ($p=0,0020$) i grupy sono ($p=0,0005$).

Średnie nawilżenie w pomiarze 3 dla grupy 10% wynosiło 70,9 (6,6) (zakres 59,4-85,5), dla grupy 40% wynosiło 57,9 (5,7) (zakres 44,8-67,8) oraz dla grupy sono wynosiło 60,5 (7,2) (zakres 49,9-73,3). Po trzecim (3) pomiarze nawilżenie różniło się w sposób istotny statystycznie w badanych grupach ($p=0,0001$). Probandki otrzymujące

10% charakteryzowały się istotnie wyższym nawilżeniem w porównaniu do grupy 40% ($p=0,0001$) i grupy sono ($p=0,0002$).

Średnie nawilżenie w pomiarze 4 dla grupy 10% wynosiło 71,6 (5,4) (zakres 61,4-83,8), dla grupy 40% wynosiło 62,7 (5,0) (zakres 52,3-71,4) oraz dla grupy sono wynosiło 66,8(5,2) (zakres 54,1-77,0). Po czwartym (4) pomiarze nawilżenie różniło się w sposób istotny statystycznie w badanych grupach ($p=0,0001$). Probandki otrzymujące 10% charakteryzowały się istotnie wyższym nawilżeniem w porównaniu do grupy 40% ($p=0,0001$) i grupy sono ($p=0,0028$) oraz grupa 40% miała istotnie wyższe nawilżenie w porównaniu do grupy sono ($p=0,0113$). Po końcowym pomiarze probantki z grupy 10% charakteryzowały się najwyższym nawilżeniem.

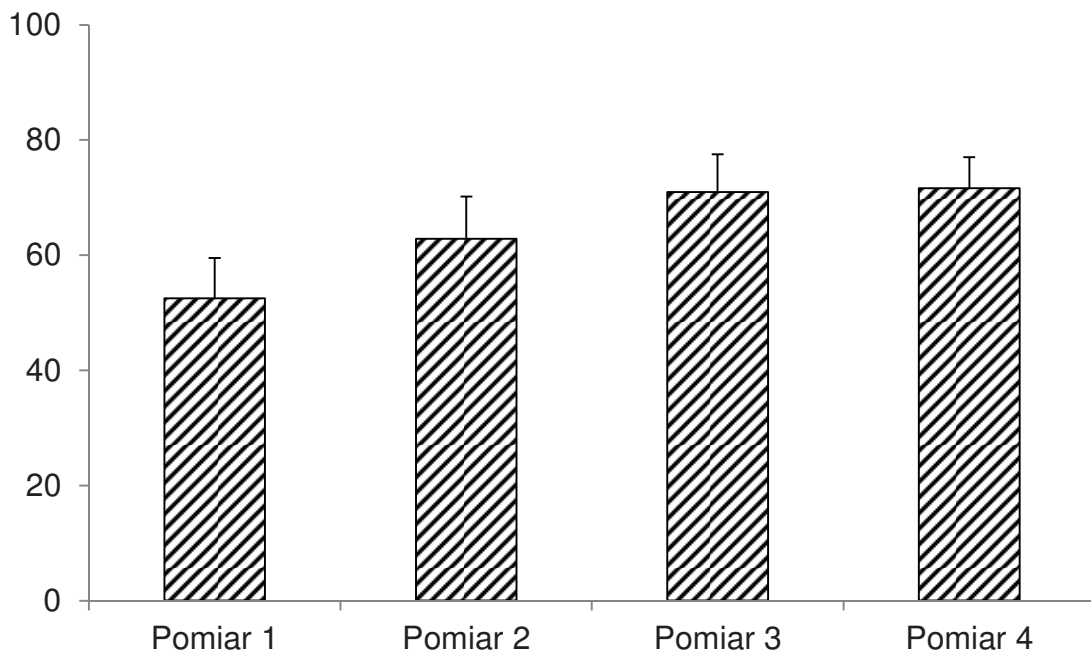
Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 3.

Tab. 3 Charakterystyka grup pod względem nawilżenia

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
Pomiar 1					0,1266
śr. (SD)	52,5 (7,0)	52,2 (7,3)	55,8 (6,7)	53,4 (7,1)	
zakres (min-max)	40,5-65,8	35,3-66,3	39,3-69,5	35,3-69,5	
mediana	52,0	52,0	57,5	54,5	
Pomiar 2					0,0001
śr. (SD)	62,8 ¹ (7,4)	56,3 ^{1,2} (5,8)	65,8 ² (5,0)	61,1 (7,4)	¹ 0,0020
zakres (min-max)	46,4-73,5	45,4-67,9	54,9-75,5	45,4-75,5	² 0,0005
mediana	63,7	56,9	65,6	62,0	
Pomiar 3					0,0001
śr. (SD)	70,9 ^{1,2} (6,6)	57,9 ¹ (5,7)	60,5 ² (7,2)	63,8 (8,8)	¹ 0,0001
zakres (min-max)	59,4-85,5	44,8-67,8	49,9-73,3	44,8-85,5	² 0,0002
mediana	70,9	57,1	62,6	63,8	
Pomiar 4					0,0001
śr. (SD)	71,6 ^{1,2} (5,4)	62,7 ^{1,3} (5,0)	66,8 ^{2,3} (5,2)	67,0 (6,3)	¹ 0,0001
zakres (min-max)	61,4-83,8	52,3-71,4	54,1-77,0	52,3-83,8	² 0,0028
mediana	72,6	63,4	68,3	67,5	³ 0,0113

Grupa 10%

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów nawilżenie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0100$). Nawilżenie w pomiarach 2, 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo ($p=0,0001$). Ponadto nawilżenie w pomiarze 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo ($p=0,0001$). Nawilżenie w końcowym pomiarze nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie w porównaniu do nawilżenia w pomiarze 3 ($p=0,8375$).



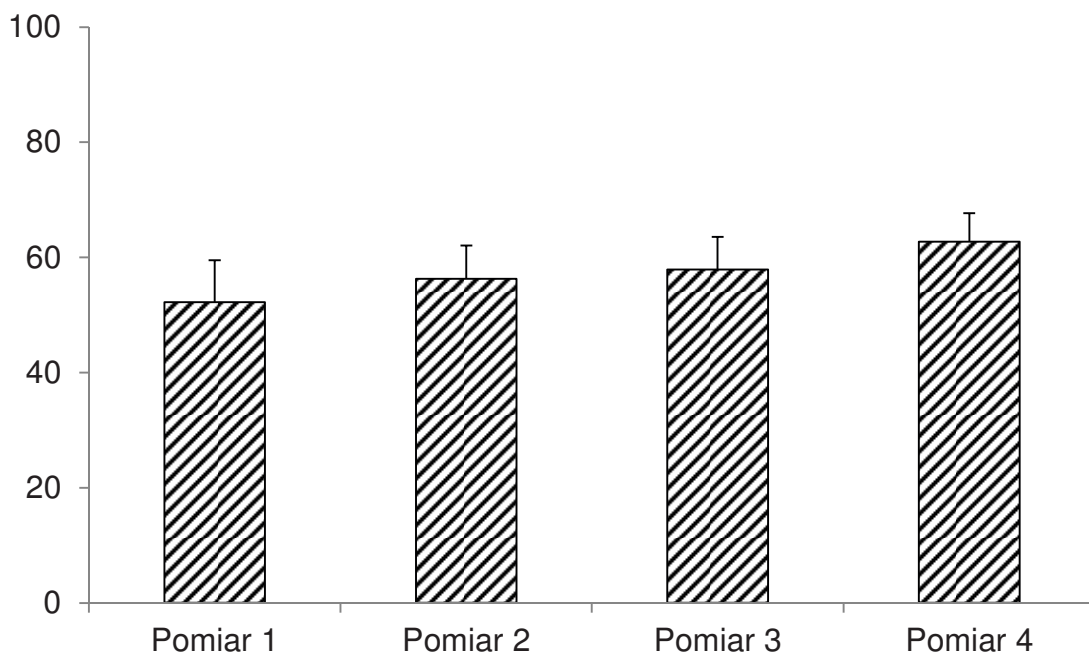
Wyk. 1 Nawilżenie w grupie 10% w kolejnych pomiarach.



Ryc. 2. Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną.

Grupa 40%

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów nawilżenie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$). Nawilżenie w pomiarach 2, 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo (pomiar 1 vs. pomiar 2, $p=0,0009$; pomiar 1 vs. pomiar 3, $p=0,0002$; pomiar 1 vs. pomiar 4, $p=0,0002$). Ponadto nawilżenie w pomiarze 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo ($p=0,0002$). Nawilżenie w końcowym pomiarze istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego w pomiarze 3 ($p=0,0069$). Nawilżenie w pomiarze 3 nie zmieniło się istotnie statystycznie w porównaniu do pomiaru 2 ($p=0,5185$).



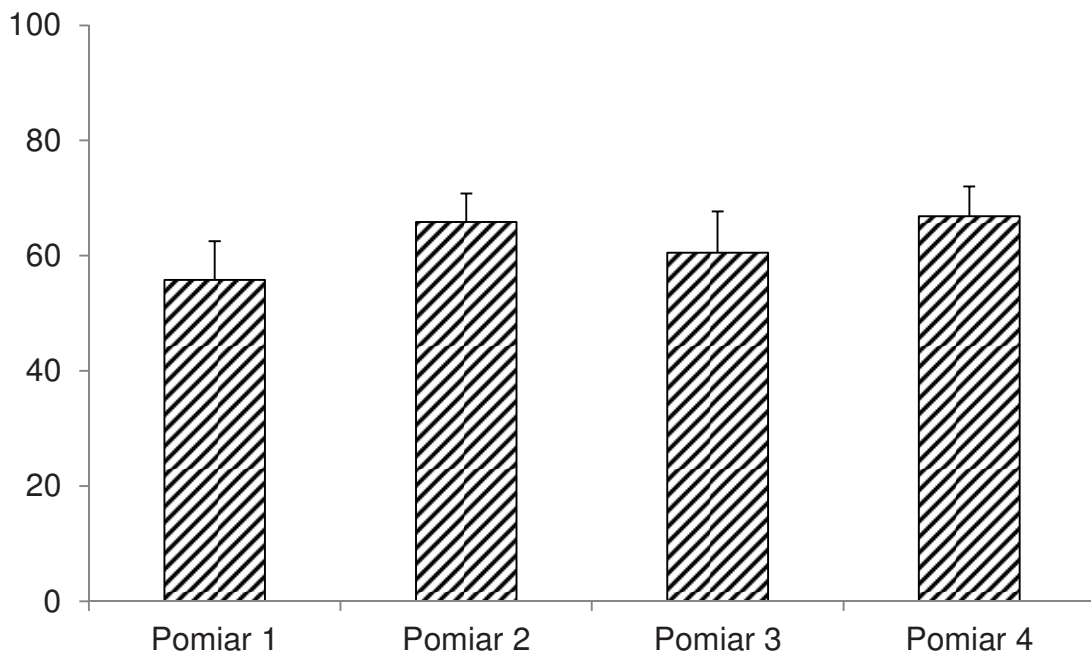
Wyk. 2 Nawilżenie w grupie 40% w kolejnych pomiarach.



Ryc. 3. Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5.

Grupa sono

W grupie sono w czasie trwania zabiegów nawilżenie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,6433$).



Wyk. 3 Nawilżenie w grupie sono w kolejnych pomiarach.



Ryc. 4. Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy

4.2 Rumień

Średni rumień, zaczerwienienie w pomiarze 1 dla grupy 10% wynosiło 33,6 (7,3) (zakres 20,8-55,0), dla grupy 40% wynosiło 34,3 (6,3) (zakres 24,0-54,8) oraz dla grupy sono wynosiło 34,0 (6,0) (zakres 22,0-48,3). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zaczerwienienia w pomiarze wyjściowym względem badanych grup ($p=0,9120$).

Średni rumień, zaczerwienienie w pomiarze 2 dla grupy 10% wynosiło 34,2 (7,2) (zakres 22,1-52,9), dla grupy 40% wynosiło 32,9 (4,7) (zakres 25,4-40,5) oraz dla grupy sono wynosiło 32,9 (4,1) (zakres 26,3-38,9). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zaczerwienienia w pomiarze 2 względem badanych grup ($p=0,7132$).

Średni rumień, zaczerwienienie w pomiarze 3 dla grupy 10% wynosił 34,6 (6,1) (zakres 20,8-46,5), dla grupy 40% wynosił 31,8 (5,0) (zakres 23,9-45,1) oraz dla grupy sono wynosił 32,6 (7,4) (zakres 22,6-50,1). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zaczerwienienia w pomiarze 3 względem badanych grup ($p=0,2268$).

Średni rumień, zaczerwienienie w pomiarze 4 dla grupy 10% wynosił 33,2 (6,0) (zakres 21,0-43,5), dla grupy 40% wynosił 30,3 (4,3) (zakres 23,4-43,3) oraz dla grupy sono wynosił 29,7 (4,4) (zakres 21,9-43,6). Rumień, zaczerwienie było istotnie wyższe w grupie 10% w stosunku do grupy sono ($p=0,0298$).

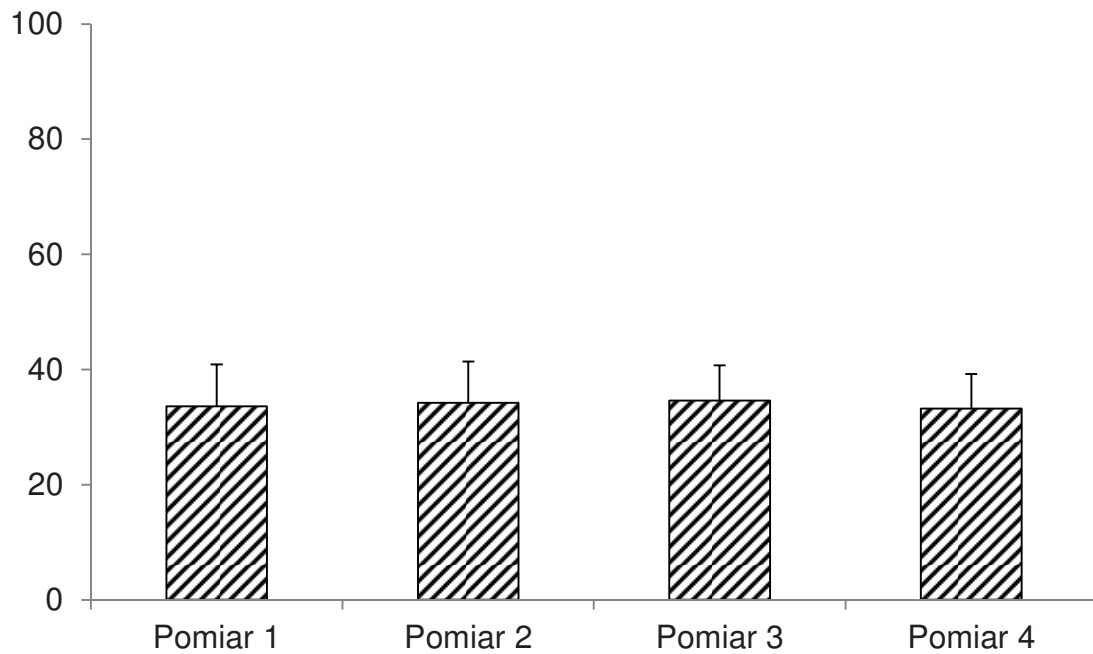
Szczegółowe dane umieszczono w Tabeli 4

Tab. 4 Charakterystyka grup pod względem rumienia, zaczerwienienia

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
Pomiar 1					0,9120
śr. (SD)	33,6 (7,3)	34,3 (6,3)	34,0 (6,0)	34,0 (6,5)	
zakres (min-max)	20,8-55,0	24,0-54,8	22,0-48,3	20,8-55,0	
mediana	33,5	34,0	34,3	33,9	
Pomiar 2					0,7132
śr. (SD)	34,2 (7,2)	32,9 (4,7)	32,9 (4,1)	33,4 (5,8)	
zakres (min-max)	22,1-52,9	25,4-40,5	26,3-38,9	22,1-52,9	
mediana	33,8	33,6	33,4	33,7	
Pomiar 3					0,2268
śr. (SD)	34,6 (6,1)	31,8 (5,0)	32,6 (7,4)	33,1 (6,1)	
zakres (min-max)	20,8-46,5	23,9-45,1	22,6-50,1	20,8-50,1	
mediana	34,5	32,6	33,1	33,3	
Pomiar 4					0,0216
śr. (SD)	33,2 (6,0)	30,3 (4,3)	29,7 (4,4)	31,0 (5,1)	¹ 0,0298
zakres (min-max)	21,0-43,5	23,4-43,3	21,9-43,6	21,0-43,6	
mediana	34,8 ¹	29,6	29,9 ¹	30,6	

Grupa 10%

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów rumień, zaczerwienienie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0507$).



Wyk. 4 Rumień, zaczerwienienie w grupie 10% w kolejnych pomiarach

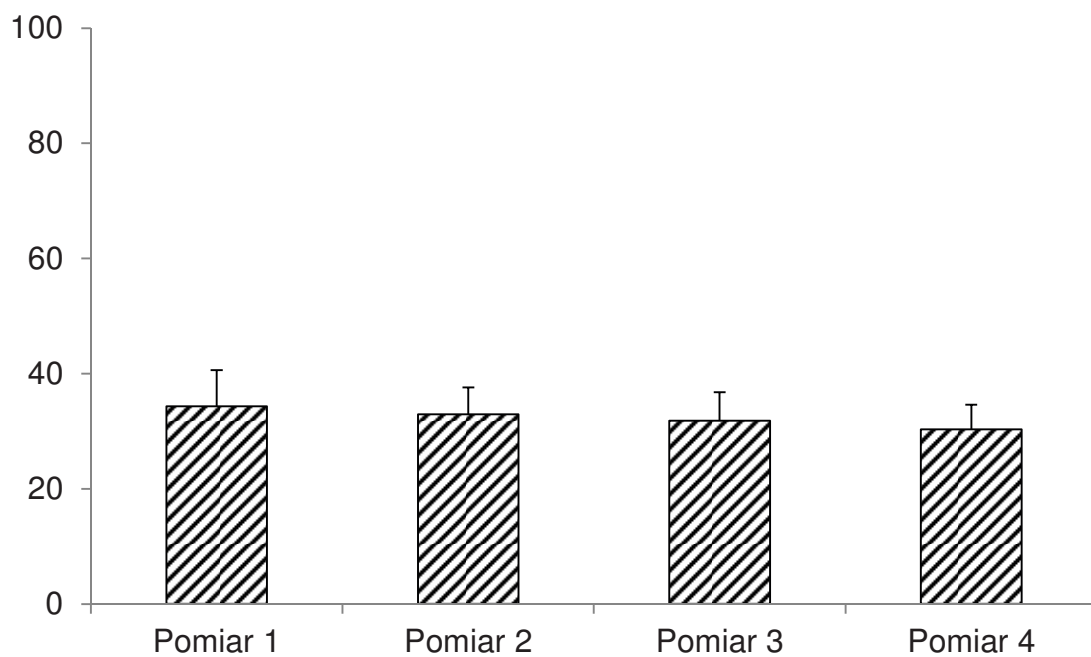




Ryc. 5 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną

Grupa 40%

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów rumień, zaczerwienie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$). Rumień, zaczerwienie w końcowym pomiarze istotnie zmalało w porównaniu do wartości wyjściowo ($p<0,05$). Ponadto rumień, zaczerwienie w końcowym pomiarze istotnie zmalało w porównaniu do pomiaru 2 ($p<0,05$). Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ($p>0,05$).



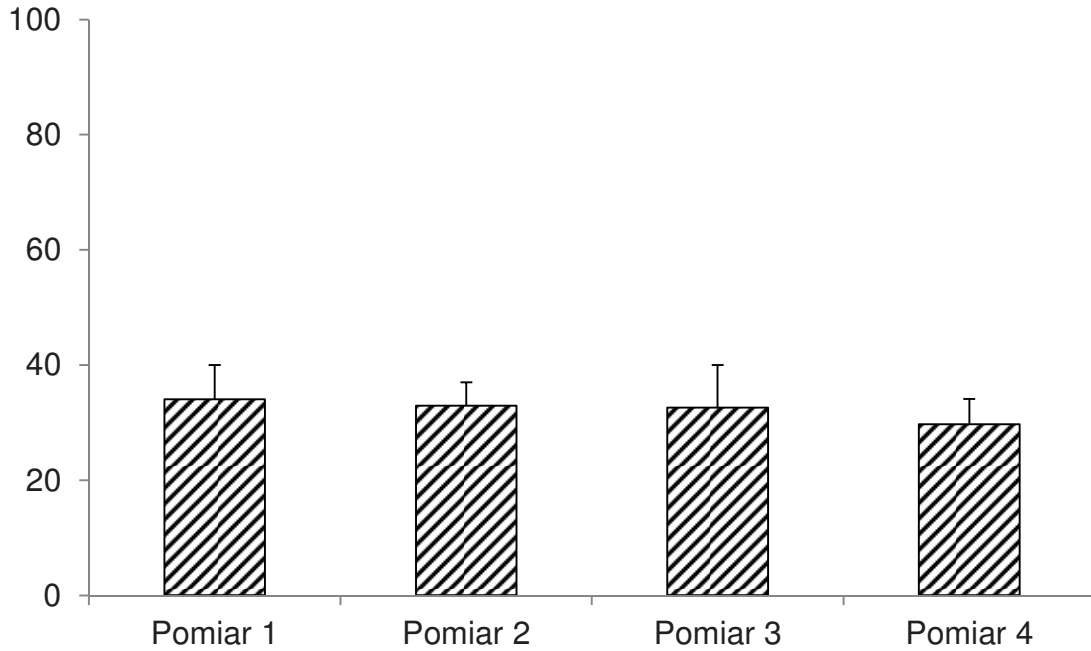
Wyk. 5 Rumień, zaczerwienienie w grupie 40% w kolejnych pomiarach



Ryc. 6 Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5.

Grupa sono

W grupie sono w czasie trwania zabiegów rumień, zaczerwienienie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,7380$).



Wyk. 6 Rumień, zaczerwienienie w grupie sono w kolejnych pomiarach





Ryc. 7 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy

4.3 Pigmentacja

Średnia pigmentacja w pomiarze 1 dla grupy 10% wynosiła 12,6 (3,8) (zakres 6,3-20,3), dla grupy 40% wynosiła 12,3 (3,2) (zakres 5,3-18,5) oraz dla grupy sono wynosiła 13,1 (5,0) (zakres 4,5-28,8). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pigmentacji w pomiarze wyjściowym względem badanych grup ($p=0,7317$).

Średnia pigmentacja w pomiarze 2 dla grupy 10% wynosiła 12,3 (2,7) (zakres 7,9-17,9), dla grupy 40% wynosiła 11,9 (2,1) (zakres 7,6-16,3) oraz dla grupy sono wynosiła 12,3 (3,5) (zakres 5,9-18,9). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pigmentacji w pomiarze 2 względem badanych grup ($p=0,7744$).

Średnia pigmentacja w pomiarze 3 dla grupy 10% wynosiła 12,1 (3,6) (zakres 7,6-23,6), dla grupy 40% wynosiła 11,8 (3,0) (zakres 6,5-19,5) oraz dla grupy sono wynosiła 11,9 (3,2) (zakres 4,5-17,5). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pigmentacji w pomiarze 3 względem badanych grup ($p=0,7935$).

Średnia pigmentacja w pomiarze 4 dla grupy 10% wynosiła 12,2 (4,1) (zakres 7,3-24,1), dla grupy 40% wynosiła 11,8 (3,0) (zakres 6,5-20,3) oraz dla grupy sono

wynosiła 11,1 (3,3) (zakres 2,8-20,0). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pigmentacji w pomiarze końcowym względem badanych grup ($p=0,7777$).

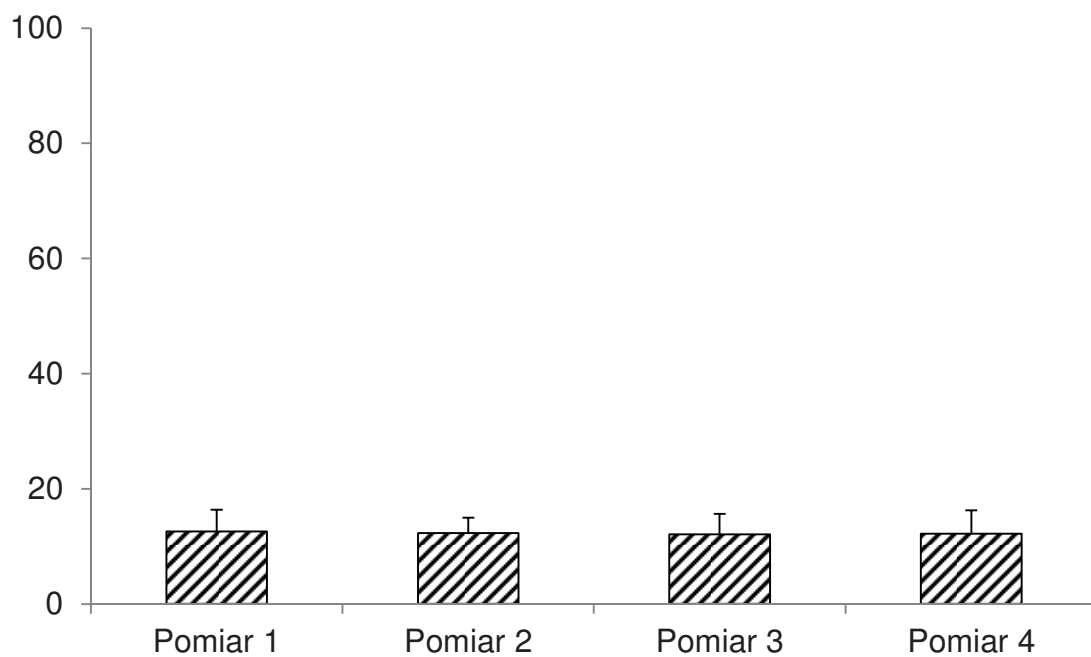
Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 5

Tab. 5 Charakterystyka grup pod względem pigmentacji

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
Pomiar 1					0,7317
śr. (SD)	12,6 (3,8)	12,3 (3,2)	13,1 (5,0)	12,7 (4,0)	
zakres (min-max)	6,3-20,3	5,3-18,5	4,5-28,8	4,5-28,8	
mediana	12,0	12,5	12,1	12,3	
Pomiar 2					0,7744
śr. (SD)	12,3 (2,7)	11,9 (2,1)	12,3 (3,5)	12,2 (2,7)	
zakres (min-max)	7,9-17,9	7,6-16,3	5,9-18,9	5,9-18,9	
mediana	11,6	12,1	12,0	12,0	
Pomiar 3					0,7935
śr. (SD)	12,1 (3,6)	11,8 (3,0)	11,9 (3,2)	11,9 (3,3)	
zakres (min-max)	7,6-23,6	6,5-19,5	4,5-17,5	4,5-23,6	
mediana	11,1	11,0	12,4	11,3	
Pomiar 4					0,7777
śr. (SD)	12,2 (4,1)	11,8 (3,0)	11,1 (3,3)	11,6 (3,5)	
zakres (min-max)	7,3-24,1	6,5-20,3	2,8-20,0	2,8-24,1	
mediana	11,0	11,8	11,3	11,3	

Grupa 10%

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów pigmentacja nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie ($p=0,8232$).



Wyk. 7 Pigmentacja w grupie 10% w kolejnych pomiarach

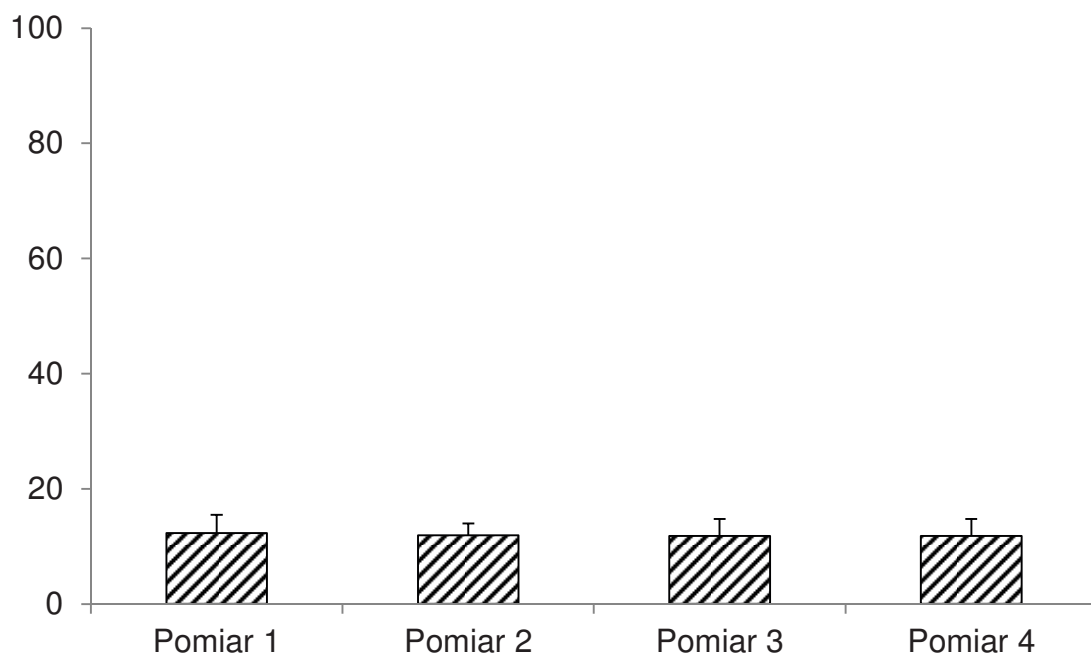




Ryc. 8 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną

Grupa 40%

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów pigmentacja nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie ($p=0,6833$).



Wyk. 8 Pigmentacja w grupie 40% w kolejnych pomiarach

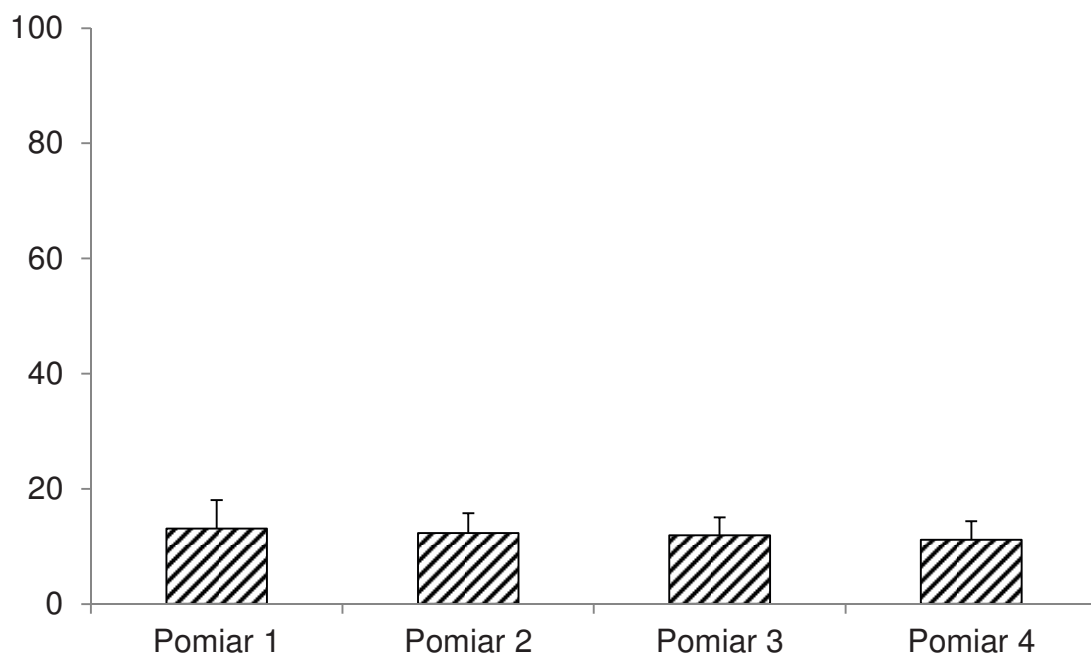




Ryc. 9 Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną

Grupa sono

W grupie sono w czasie trwania zabiegów pigmentacja nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie ($p=0,9390$).



Wyk. 9 Pigmentacja w grupie sono w kolejnych pomiarach





Ryc. 10 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy

4.4 Sebum

Średnie wydzielanie sebum w pomiarze 1 dla grupy 10% wynosiło 23,6 (19,5) (zakres 4,5-82,0), dla grupy 40% wynosiło 22,4 (11,8) (zakres 3,5-46,0) oraz dla grupy sono wynosiło 24,1 (12,3) (zakres 5,0-51,0). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wydzielania sebum w pomiarze wyjściowym względem badanych grup ($p=0,6132$).

Średnie wydzielanie sebum w pomiarze 2 dla grupy 10% wynosiło 21,4 (13,1) (zakres 4,0-43,0), dla grupy 40% wynosiło 23,6 (10,3) (zakres 4,0-48,5) oraz dla grupy sono wynosiło 26,5 (12,5) (zakres 1,0-46,3). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wydzielania sebum w pomiarze 2 względem badanych grup ($p=0,4805$).

Średnie wydzielanie sebum w pomiarze 3 dla grupy 10% wynosiło 25,2 (16,6) (zakres 2,3-64,8), dla grupy 40% wynosiło 26,6 (14,9) (zakres 7,8-60,0) oraz dla grupy sono wynosiło 30,9 (8,9) (zakres 18,8-51,0). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wydzielania sebum w pomiarze 3 względem badanych grup ($p=0,1212$).

Średnie wydzielanie sebum w pomiarze 4 dla grupy 10% wynosiło 34,2 (13,6) (zakres 17,5-71,5), dla grupy 40% wynosiło 28,8 (9,2) (zakres 15,8-50,5) oraz dla grupy

sono wynosiło 35,9 (10,6) (zakres 19,0-58,3). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wydzielania sebum w pomiarze końcowym względem badanych grup ($p=0,0771$).

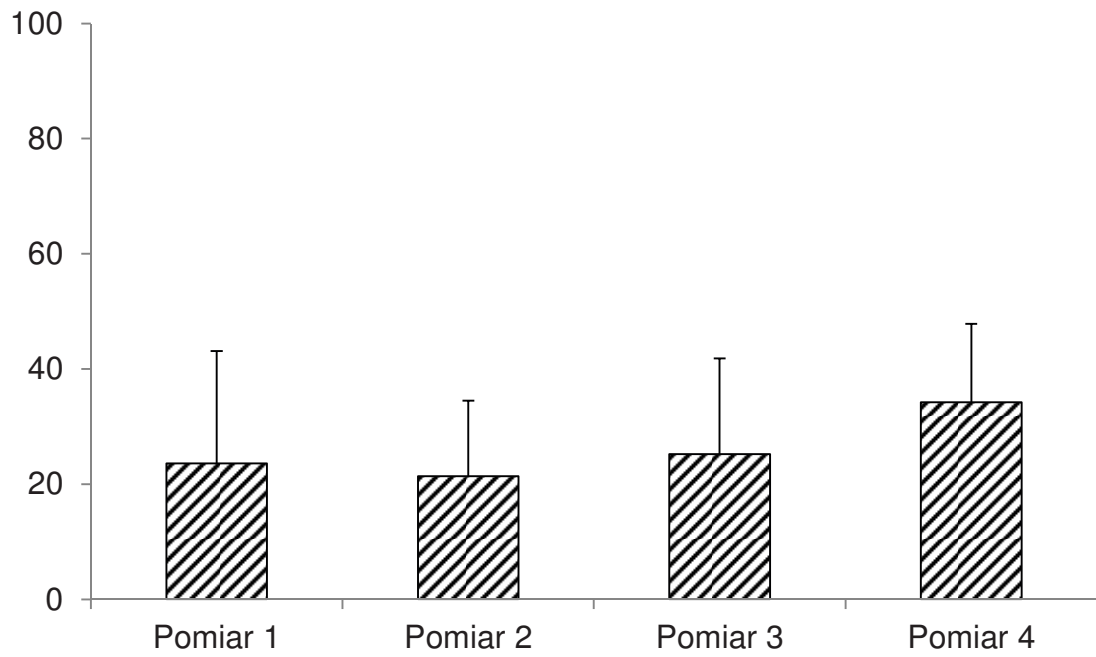
Szczegółowe dane umieszczono w Tabeli 6

Tab. 6 Charakterystyka grup pod względem wydzielania sebum

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
Pomiar 1					0,6132
śr. (SD)	23,6 (19,5)	22,4 (11,8)	24,1 (12,3)	23,3 (14,7)	
zakres (min-max)	4,5-82,0	3,5-46,0	5,0-51,0	3,5-82,0	
mediana	13,8	21,8	25,0	20,8	
Pomiar 2					0,4805
śr. (SD)	21,4 (13,1)	23,6 (10,3)	26,5 (12,5)	23,7 (11,7)	
zakres (min-max)	4,0-43,0	4,0-48,5	1,0-46,3	1,0-48,5	
mediana	22,0	23,5	27,5	24,1	
Pomiar 3					0,1212
śr. (SD)	25,2 (16,6)	26,6 (14,9)	30,9 (8,9)	27,0 (14,5)	
zakres (min-max)	2,3-64,8	7,8-60,0	18,8-51,0	2,3-64,8	
mediana	20,8	23,0	27,8	24,0	
Pomiar 4					0,0771
śr. (SD)	34,2 (13,6)	28,8 (9,2)	35,9 (10,6)	33,2 (11,6)	
zakres (min-max)	17,5-71,5	15,8-50,5	19,0-58,3	15,8-71,5	
mediana	35,0	27,5	36,8	31,3	

Grupa 10%

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów wydzielanie sebum nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,2218$).



Wyk. 10 Wydzielanie sebum w grupie 10% w kolejnych pomiarach

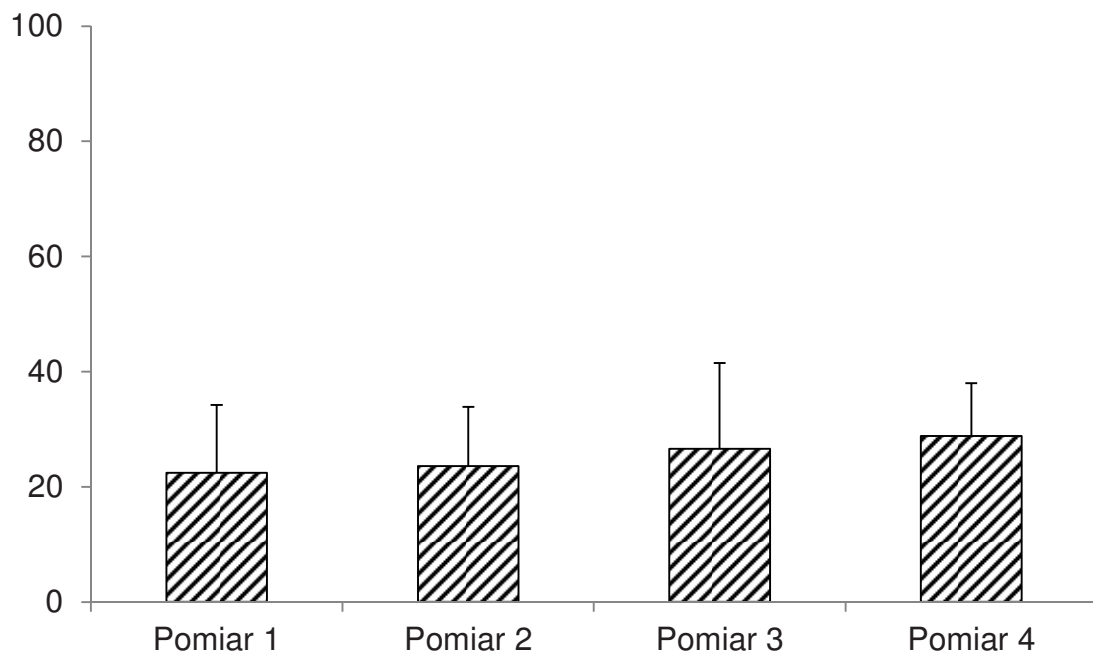




Ryc. 11 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną

Grupa 40%

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów wydzielanie sebum zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0226$). Wydzielanie sebum w końcowym pomiarze istotnie wzrosło w porównaniu do wydzielanie sebum zmierzonego wyjściowo ($p=0,0387$). Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ($p>0,05$).



Wyk. 11 Wydzielanie sebum w grupie 40% w kolejnych pomiarach.

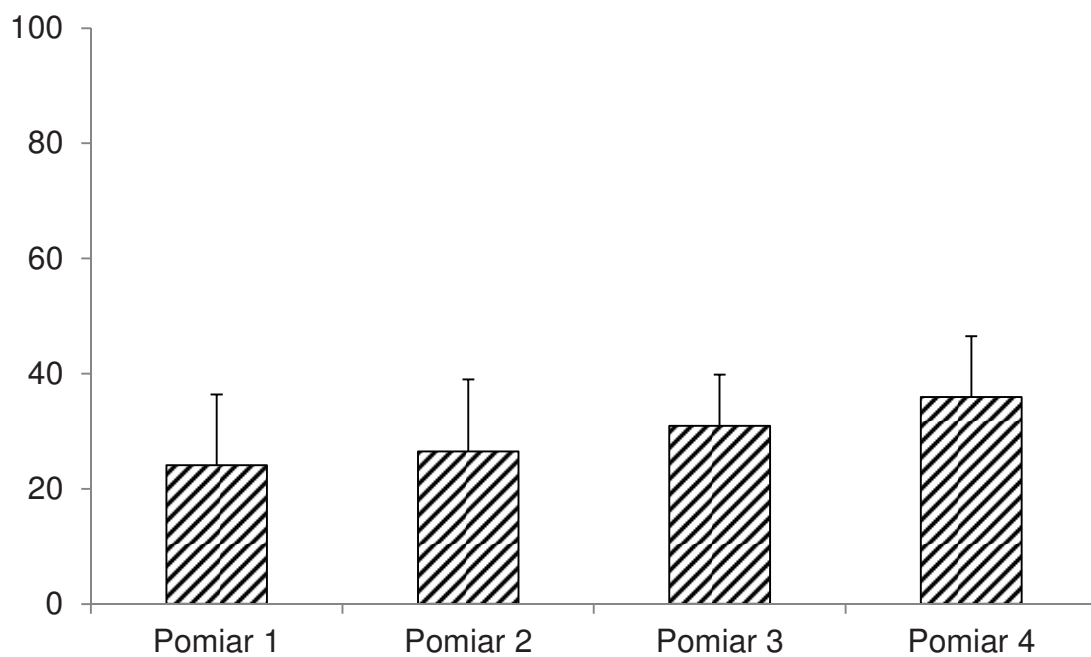




Ryc. 12 Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną

Grupa sono

W grupie sono w czasie trwania zabiegów wydzielanie sebum zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$). Wydzielanie sebum w pomiarach 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do wydzielanie sebum zmierzonego wyjściowo (pomiar 1 vs. pomiar 3, $p=0,0153$; pomiar 1 vs. pomiar 4, $p=0,0002$). Ponadto wydzielanie sebum w pomiarze 4 istotnie wzrosło w porównaniu do wydzielanie sebum zmierzonego wyjściowo ($p=0,0009$). Wydzielanie sebum w końcowym pomiarze nie zmieniło się istotnie statystycznie w porównaniu do wydzielanie sebum zmierzonego w pomiarze 3 ($p=0,1668$). Wydzielanie sebum w pomiarze wyjściowym różniło się istotnie statystycznie w porównaniu do pomiaru 2 ($p=0,6461$) i pomiaru 3 ($p=0,2387$).



Wyk. 12 Wydzielanie sebum w grupie sono w kolejnych pomiarach.





Ryc. 13 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy

4.5 Wyniki ankiety wypełnionej przez probantki

Poprawa gładkości skóry wystąpiła we wszystkich grupach u 29 (96,7%) badanych. Zmniejszenie świądu wystąpiło w grupie 10% u 7 (23,3%) badanych, w grupie 40% u 4 (13,3%) oraz w grupie sono u 7 (23,3%) badanych.

Zmniejszenie kłucia skóry wystąpiło w grupie 10% u 3 (10,0%) badanych, a w grupie sono u 2 (6,7%) osób.

Zmniejszenie ściągnięcia skóry wystąpiło w grupie 10% u 25 (83,3%) osób, w grupie 40% u 21 (70,0%) oraz w grupie sono u 23 (76,7%) pacjentów.

Zmniejszenie pieczenia skóry wystąpiło w grupie 10% u 5 (16,7%) pacjentów, w grupie 40% u 1 (3,3%) osoby oraz w grupie sono u 3 (10,0%) osób.

Zmniejszenie zaczerwienienia skóry wystąpiło w grupie 10% u 19 (63,3%) osób, w grupie 40% u 14 (46,7%) oraz w grupie sono u 18 (60,0%) badanych.

Zmniejszenie złuszczenia skóry wystąpiło w grupie 10% u 13 (43,3%) osób, w grupie 40% u 5 (16,7%) oraz w grupie sono u 8 (26,7%) badanych.

Zmniejszenie bólu skóry wystąpiło tylko w grupie sono u 1 (3,3%) osoby.

Zniknięcia/Zmniejszenie pęknięć skóry wystąpiło tylko w grupie 10% u 1 (3,3%) osoby.

Zmniejszenie szorstkości skóry wystąpiło w grupie 10% u 25 (83,3%) osób, w grupie 40% u 21 (70,0%) oraz w grupie sono u 24 (80,0%) badanych.

W grupie 10% poprawa po pierwszym zabiegu wystąpiła u 44,8% probantek, po 2 zabiegu u 48,3% i po 3 zabiegu u 6,9%. Odpowiednie odsetki w grupie 40% wyniosły 31,0%, 58,6% i 10,3%. Natomiast w grupie sono poprawa po pierwszym zabiegu wystąpiła u 36,7% probantek, po 2 zabiegu u 50,0% i po 3 zabiegu u 13,3%. W wszystkich grupach po 2 zabiegu wystąpiła największa poprawa.

Dla wszystkich cech nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 7

Tab. 7 Charakterystyka grup pod względem wyników ankiety

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	P-value
Poprawa gładkości skóry	29 (96,7%)	29 (96,7%)	29 (96,7%)	1,00
Zmniejszenie świądu	7 (23,3%)	4 (13,3%)	7 (23,3%)	0,5353
Zmniejszenie klucia skóry	3 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	0,2271
Zmniejszenie ściągnięcia skóry	25 (83,3%)	21 (70,0%)	23 (76,7%)	0,4746
Zmniejszenie pieczenia skóry	5 (16,7%)	1 (3,3%)	3 (10,0%)	0,2273
Zmniejszenie zaczerwienienia skóry	19 (63,3%)	14 (46,7%)	18 (60,0%)	0,3867
Zmniejszenie złuszczenia	13 (43,3%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)	0,0706
Zmniejszenie bólu skóry	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0,3638
Zniknięcia/Zmniejszenie pęknięć skóry	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,3638
Zmniejszenie szorstkości skóry	25 (83,3%)	21 (70,0%)	24 (80,0%)	0,4336
Po którym pomiarze nastąpiła największa poprawa				
1	13 (44,8%)	9 (31,0%)	11 (36,7%)	0,7937
2	14 (48,3%)	17 (58,6%)	15 (50,0%)	
3	2 (6,9%)	3 (10,3%)	4 (13,3%)	
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

4.6 Korelacje

Nawilżenie

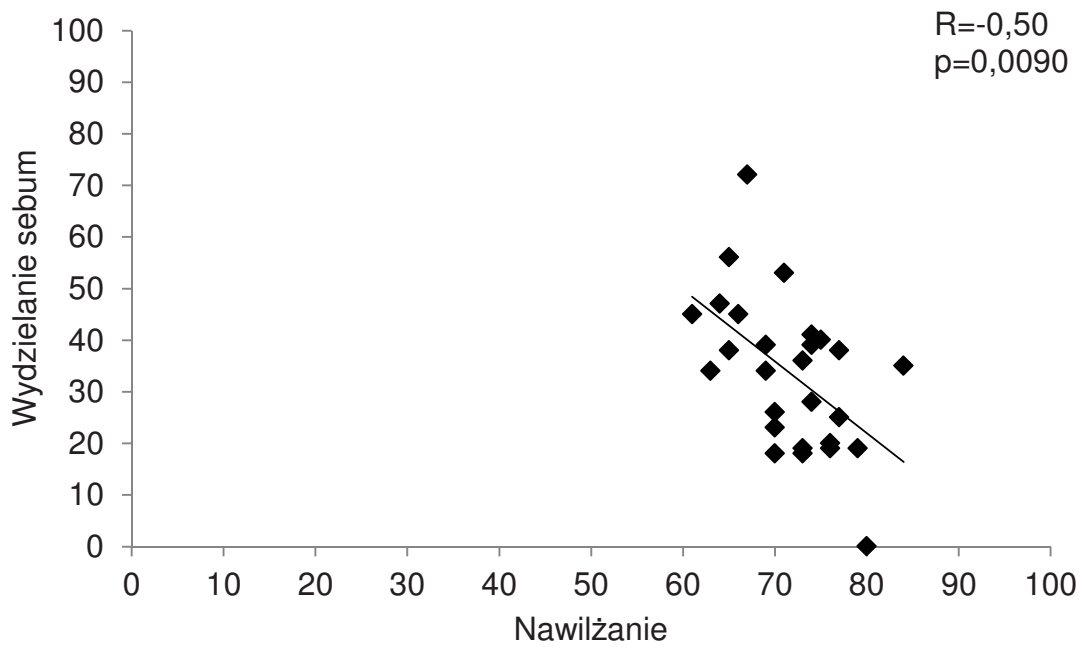
W grupie 10% ze wzrostem nawilżenia malało wydzielanie sebum w pomiarze 2 (współczynnik korelacji -0,60, p=0,0180), w pomiarze 3 (współczynnik korelacji -0,56, p=0,0020) oraz w pomiarze 4 (współczynnik korelacji -0,50, p=0,0090).

W grupie 40% ze wzrostem nawilżenia malało wydzielanie sebum w pomiarze 4 (współczynnik korelacji -0,48, p=0,0200). Dla pozostałych zależności nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji.

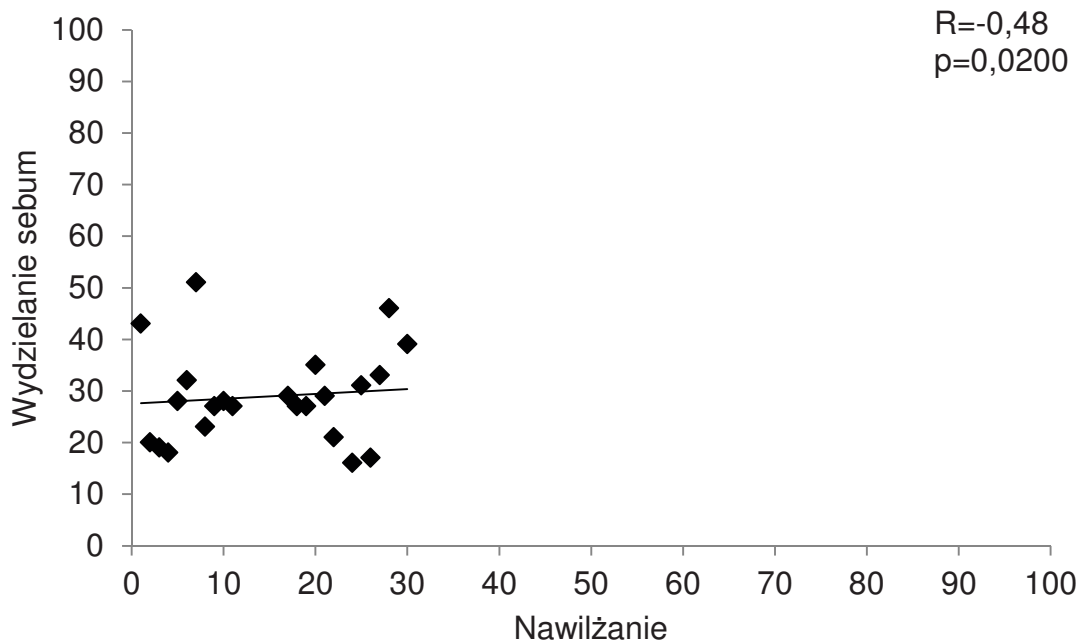
Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 8

Tab. 8 Korelacje nawilżenia z wybranymi parametrami (R-współczynnik korelacji, P-value).

	Grupa 10%		Grupa 40%		Grupa sono	
	R	P	R	P	R	P
Pomiar 2						
Wydzielanie sebum	-0,60	0,0180	-0,26	0,2270	-0,11	0,6960
Pigmentacja	-0,20	0,4840	0,37	0,0770	-0,37	0,1700
Rumień, zaczerwienienie	0,03	0,9040	0,05	0,7990	-0,23	0,4130
Pomiar 3						
Wydzielanie sebum	-0,56	0,0020	-0,41	0,0680	-0,14	0,0457
Pigmentacja	-0,07	0,7225	-0,19	0,4070	0,05	0,8710
Rumień, zaczerwienienie	-0,13	0,5160	-0,28	0,2200	-0,13	0,6370
Pomiar 4						
Wydzielanie sebum	-0,50	0,0090	-0,48	0,0200	-0,28	0,1430
Pigmentacja	-0,33	0,0955	0,18	0,4030	-0,08	0,6870
Rumień, zaczerwienienie	-0,29	0,1440	-0,13	0,5007	-0,07	0,7180



Wyk. 15 Wykres korelacji nawilżenia i wydzielania sebum w pomiarze 4 w grupie 10%.



Wyk. 16 Wykres korelacji nawilżenia i wydzielania sebum w pomiarze 4 w grupie 40%.

4.7 Zależności liczby pomiarów od największej poprawy

Największa poprawa nawilżenia we wszystkich 3 grupach wystąpiła średnio po 3 pomiarze. Natomiast największa poprawa dotycząca wydzielania sebum w 3 grupach probantek wystąpiła średnio po 2 pomiarze (mediana pomiarze dla wszystkich wyniosła 2). Podobne wyniki otrzymano dla pigmentacji, gdzie największa poprawa wystąpiła około 3 pomiaru.

Dla poprawy zaczerwienienia wystąpiła istotna statystycznie różnica względem badanych grup ($p=0,0025$). U probantek w grupie 10% poprawa w zaczerwienieniu wystąpiła istotnie szybciej (w 3 pomiarze) w stosunku do grup 40% i sono, gdzie poprawa wystąpiła po pomiarze czwartym ($p<0,05$).

Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 9

Tab. 9 Charakterystyka porównawcza grup pod względem zabiegu, w którym nastąpiła największa poprawa

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
Nawilżenie					0,4124
śr. (SD)	3,3 (0,7)	3,5 (0,8)	3,3 (0,9)	3,4 (0,8)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
mediana	3,0	4,0	4,0	4,0	
Wydzielanie sebum					0,1638
śr. (SD)	3,0 (1,2)	2,7 (1,2)	3,3 (1,0)	3,0 (1,2)	
zakres (min-max)	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	
mediana	3,5	3,0	4,0	3,5	
Pigmentacja					0,0769
śr. (SD)	2,8 (0,8)	2,7 (0,8)	3,2 (0,9)	2,9 (0,8)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
mediana	3,0	2,5	3,0	3,0	
Rumień, zaczerwienienie					0,0025
śr. (SD)	2,9 (0,9)	3,6 (0,7)	3,6 (0,8)	3,4 (0,8)	¹ 0,0274
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	² 0,0217
mediana	3,0 ^{1,2}	4,0 ¹	4,0 ²	4,0	
Łącznie					0,0237
śr. (SD)	3,0 (0,5)	3,1 (0,5)	3,3 (0,5)	3,2 (0,5)	¹ 0,0214
zakres (min-max)	1,8-4,0	2,0-3,8	2,0-4,0	1,8-4,0	
mediana	3,0 ¹	3,3	3,5 ¹	3,3	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zabiegu, po którym nastąpiła największa poprawa względem badanych grup (p=0,5345). Średnio w wszystkich grupach probantki stwierdziły, że największa poprawa wystąpiło około 2 pomiaru.

Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 10

Tab. 10 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa (wyniki z ankiety)

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P- value
Po którym pomiarze nastąpiła największa poprawa (ankieta)					0,5345
śr. (SD)	1,6 (0,6)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	1,7 (0,6)	
zakres (min-max)	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	
mediana	2,0	2,0	2,0	2,0	

W wszystkich 3 grupach probantki w ankiecie (subiektywnie) stwierdziły, że poprawa wystąpiła szybciej (około 2 pomiaru) w porównaniu do poprawy na podstawie badania (około 3 pomiaru) ($p=0,0001$).

Szczegółowe dane umieszczono w Tabeli 11

Tab. 11 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa (wyniki z ankiety i wyniki badań).

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P- value
Po którym zabiegu nastąpiła największa poprawa (ankieta)					0,5345
śr. (SD)	1,6 (0,6)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	1,7 (0,6)	
zakres (min-max)	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	1,0-3,0	
mediana	2,0	2,0	2,0	2,0	
Po którym zabiegu nastąpiła największa poprawa (badania)					0,0237
śr. (SD)	3,0 (0,5)	3,1 (0,5)	3,3 (0,5)	3,2 (0,5)	¹ 0,0214
zakres (min-max)	1,8-4,0	2,0-3,8	2,0-4,0	1,8-4,0	
Mediana	3,0 ¹	3,3	3,5 ¹	3,3	
P-value	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	

4.8 Zależności rodzaju i liczby pomiaru od wieku

W trzech grupach wiekowych oraz dla grup: 10%, 40% i sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiarów, w których nastąpiła największa poprawa nawilżenia.

W grupie 10% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiarów, w którym nastąpiła największa poprawa nawilżenia w zależności od wieku ($p=0,7167$).

W grupie 40% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiarów, w którym nastąpiła największa poprawa nawilżenia w zależności od wieku ($p=0,5436$).

W grupie sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiarów, w którym nastąpiła największa poprawa nawilżenia w zależności od wieku ($p=0,5576$).

Szczegółowe dane umieszczono w Tabeli 12

Tab. 12 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa nawilżenia w zależności od wieku

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
od 25 do 35 lat					0,7515
śr. (SD)	3,4 (0,9)	3,4 (0,9)	3,2 (1,0)	3,4 (0,9)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
Mediana	4,0	4,0	4,0	4,0	
od 35 do 45 lat					0,2455
śr. (SD)	3,3 (0,7)	3,8 (0,7)	3,4 (0,8)	3,5 (0,8)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
Mediana	3,0	4,0	4,0	4,0	
od 45 do 55 lat					0,4405
śr. (SD)	3,4 (0,5)	3,5 (0,6)	3,7 (0,8)	3,5 (0,6)	
zakres (min-max)	3,0-4,0	3,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
Mediana	3,0	3,5	4,0	4,0	

W grupie wiekowej od 25 do 35 lat u probantek z grupy 10% szybciej (po pomiarze 3) nastąpiła poprawa zaczerwienienia w stosunku do grupy sono ($p=0,0319$).

W grupie 10% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiarów, w którym nastąpiła największa poprawa zaczerwienienia w zależności od wieku ($p=0,5643$).

W grupie 40% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiarów, w którym nastąpiła największa poprawa zaczerwienienia w zależności od wieku ($p=0,0824$).

W grupie sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiarów, w którym nastąpiła największa poprawa zaczerwienienia w zależności od wieku ($p=0,8257$).

Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 13

Tab. 13 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa rumienia, zaczerwienienia w zależności od wieku.

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
od 25 do 35 lat					0,0191
śr. (SD)	2,7 (0,7)	3,3 (0,9)	3,7 (0,7)	3,3 (0,8)	¹ 0,0319
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
mediana	3,0 ¹	4,0	4,0 ¹	4,0	
od 35 do 45 lat					0,0846
śr. (SD)	3,1 (1,0)	4,0 (0,0)	3,5 (0,8)	3,5 (0,8)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	4,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
mediana	3,5	4,0	4,0	4,0	
od 45 do 55 lat					0,1770
śr. (SD)	2,8 (0,9)	3,8 (0,5)	3,3 (1,0)	3,2 (0,9)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	3,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
mediana	2,5	4,0	4,0	3,5	

W grupie wiekowej od 25 do 35 lat u probantek z grupy 40% szybciej (po pomiarze 2) nastąpiła poprawa pigmentacji w stosunku do grupy sono ($p=0,0420$).

W grupie 10% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa pigmentacji w zależności od wieku ($p=0,2436$).

W grupie 40% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa pigmentacji w zależności od wieku ($p=0,7612$).

W grupie sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa pigmentacji w zależności od wieku ($p=0,2807$).

Szczegółowe dane umieszczono w Tabeli 14

Tab. 14 Charakterystyka porównawcza grup pod względem zabiegu, w którym nastąpiła największa poprawa pigmentacji w zależności od wieku.

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
od 25 do 35 lat					0,0166
śr. (SD)	2,6 (0,7)	2,6 (0,7)	3,4 (0,8)	2,8 (0,8)	¹ 0,0420
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
Mediana	2,0	2,0 ¹	4,0 ¹	3,0	
od 35 do 45 lat					0,9731
śr. (SD)	2,8 (0,9)	2,9 (1,0)	2,8 (0,9)	2,8 (0,9)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
Mediana	2,5	2,5	2,5	2,5	
od 45 do 55 lat					0,6516
śr. (SD)	3,3 (0,9)	2,8 (1,0)	3,2 (1,0)	3,1 (0,9)	
zakres (min-max)	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	2,0-4,0	
Mediana	3,5	2,5	3,5	3,0	

W trzech grupach wiekowych i dla grup: 10%, 40% i sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w których nastąpiła największa poprawa wydzielania sebum.

W grupie 10% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa wydzielania sebum w zależności od wieku (p=0,5882).

W grupie 40% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa wydzielania sebum w zależności od wieku (p=0,4502).

W grupie sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa wydzielania sebum w zależności od wieku (p=0,3388).

Szczegółowe dane umieszczono w Tabela 15

Tab. 15 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa wydzielania sebum w zależności od wieku

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
od 25 do 35 lat					0,4598
śr. (SD)	2,6 (1,5)	2,9 (1,3)	3,3 (1,0)	2,9 (1,2)	
zakres (min-max)	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	
Mediana	3,0	3,5	4,0	4,0	
od 35 do 45 lat					0,1286
śr. (SD)	2,9 (1,4)	2,4 (1,1)	3,4 (1,1)	2,9 (1,2)	
zakres (min-max)	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	
Mediana	3,5	2,5	4,0	3,0	
od 45 do 55 lat					0,3720
śr. (SD)	3,3 (1,2)	2,3 (1,5)	2,7 (1,2)	2,8 (1,2)	
zakres (min-max)	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	1,0-4,0	
Mediana	4,0	2,0	2,5	3,0	

W trzech grupach wiekowych i dla grup: 10%, 40% i sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w których nastąpiła najlepsza poprawa parametrów skóry.

W grupie 10% nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa w zależności od wieku ($p=0,7378$).

W grupie 40% u probantek w wielu 25-35 lat nastąpiła szybciej poprawa w stosunku do kobiet wieku 35-45 lat ($p=0,0475$).

W grupie sono nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic liczby pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa w zależności od wieku ($p=0,9232$).

Tylko w grupie 40% uzyskano istotną statystycznie korelację. Ze wzrostem wieku wzrastała liczba pomiarów, w którym nastąpiła największa poprawa (współczynnik korelacji $R=0,43$, $p=0,0211$); tzn. starsze probantki potrzebowały więcej zabiegów, aby nastąpiła poprawa.

Szczegółowe dane umieszczono w Tabeli 16

Tab. 16 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa parametrów skóry w zależności od wieku.

	Grupa 10% (n=30)	Grupa 40% (n=30)	Grupa sono (n=30)	Łącznie (n=90)	P-value
od 25 do 35 lat					0,3984
śr. (SD)	2,8 (0,5)	2,9 (0,5)	3,1 (0,4)	3,0 (0,5)	
zakres (min-max)	2,0-3,5	2,0-3,5	2,5-4,0	2,0-4,0	
mediana	2,8	3,0	3,0	3,0	
od 35 do 45 lat					0,0731
śr. (SD)	2,9 (0,5)	3,5 (0,4)	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	
zakres (min-max)	2,0-3,8	3,0-4,0	2,0-3,5	2,0-4,0	
mediana	2,8	3,5	3,3	3,3	
od 45 do 55 lat					0,7858
śr. (SD)	3,0 (0,5)	3,2 (0,5)	3,2 (0,4)	3,1 (0,4)	
zakres (min-max)	2,3-3,8	2,5-3,5	2,5-3,5	2,3-3,8	
mediana	3,1	3,4	3,3	3,3	

5. Dyskusja

5.1 Nawilżenie

Początkowo, standardowe terapie dla skóry odwodnionej miały na celu wyłącznie, podwyższenie stopnia nawilżenia warstwy rogowej naskórka a co za tym idzie wzmocnienia SC i elastyczności skóry [168, 169]. Uważano, że zwiększenie stopnia uwodnienia skóry dotyczy jedynie prostego mechanizmu uszczelnienia warstwy rogowej naskórka. Obecnie wiadomo jest, że proces nawilżania opiera się na wielu złożonych mechanizmach. Oczywistym stało się, że skóra sucha jest konsekwencją nieprawidłowości pomiędzy dojrzewaniem warstwy rogowej naskórka, zwłaszcza zaburzonego procesu złuszczenia, dystrybucją wody oraz integralnością SC.

5.1.1 Złuszczenie

Sucha, odwodniona skóra charakteryzuje się nadmierną ilością zalegających korneocytów na powierzchni SC. Zwiększona liczba komórek warstwy rogowej jest konsekwencją zaburzenia procesu złuszczenia. Zjawisko złuszczenia, w skórze suchej, nie zachodzi w sposób prawidłowy na skutek upośledzenia funkcji enzymatycznych, spowodowanych zbyt niskim poziomem wody w skórze.

Pierwszą reakcją skóry odwodnionej na aplikację kwasu jest jej ścięczenie – zmniejszenie grubości warstwy rogowej. Jednakże, jak zaobserwował Van Scott i wsp., przy wielokrotnym stosowaniu AHA dochodzi do powrotu grubości naskórka, do normalnych rozmiarów. Po serii zabiegów warstwa rogowa staje się grubsza, szczelna, zbita i kompaktowa, a w efekcie staje się bardziej odporna na nadmierną utratę wody [170, 171]. Również Proksch i Lachapelle donoszą, iż aplikacja AHA w serii, skutkuje początkowo zmniejszeniem warstwy rogowej naskórka, a w konsekwencji, następuje jego przebudowa i powrót do odpowiedniej grubości [172].

Konsekwencją procesu złuszczenia, w wyniku aplikacji AHA, jest obniżenie liczby zalegającej puli korneocytów (normalizacja warstwy SC) i przywrócenie procesu złuszczenia, który jest integralnym elementem utrzymania odpowiedniego stopnia nawilżenia skóry.

Mechanizm działania powierzchniowych peelingów chemicznych polega na reakcji z enzymami – sulfonotransferazami, fosfotransferazami i kinazami.

Enzymy te odpowiadają za grupy siarczanowe i fosforanowe umiejscowione na powierzchni korneocytów. Redukcja tych grup prowadzi do obniżenia ładunku elektrycznego oraz zmniejszenia spójności komórek naskórka, dzięki czemu dochodzi do złuszczenia komórek SC [173].

Skóra odwodniona charakteryzuje się zbyt dużą liczbą kahedryn w postaci niezmienionej. AHA poprzez redukcję jonów wapnia w naskórku, wpływają na utratę jonów wapnia z kahedryn, przez co połączenia desmosomalne zostają naruszone co skutkuje aktywacją procesu eksfoliacji.

Dzięki promowaniu procesu złuszczenia warstwy rogowej, w wyniku aplikacji AHA, dochodzi do uruchomienia procesów naprawczych, zwiększenia plastyczności i kompaktowości warstwy rogowej. Nowopowstały naskórek staje się bardziej zwarty i jednolity [174]. W efekcie następuje uszczelnienie bariery rogowej, dzięki czemu możliwe jest utrzymanie właściwego stopnia nawilżenia skóry.

Inicjacja procesu proliferacji keratynocytów, prowadzi do powstawania komórek SC o mniejszych rozmiarach, które równiej i szczelniej do siebie przylegają, dzięki czemu efektywniej zabezpieczają skórę przed nadmierną utratą wody [175].

Bardzo powierzchniowe peelings chemiczne wpływają także na wzrost możliwości penetracji substancji aktywnych w głąb skóry. Nadmiernie gromadzące się komórki SC, w przypadku skóry odwodnionej, stanowią barierę zaburzającą selektywną przepuszczalność dla egzogennie stosowanych preparatów nawilżających w postaci leków i kosmetyków. W wyniku złuszczenia, przy pomocy AHA, dochodzi do zmniejszenia grubości warstwy rogowej naskórka. Jak donosi Draelos, AHA zmniejszając barierę korneocytarną zwiększają penetrację substancji nawilżających aplikowanych na skórę odwodnioną [176].

Badania własne również potwierdzają te fakty. W wyniku aplikacji 10% kwasu migdałowego, 25% glukonolaktonu oraz 40% kwasu migdałowego aplikowanych metodą manualną doszło do istotnego wzrostu nawilżenia. Najprawdopodobniej jeden z procesów prowadzących do zaobserwowanego wzrostu nawilżenia skóry opierał się na mechanizmie złuszczenia oraz pogrubienia warstwy rogowej naskórka.

5.1.2 Glikoaminoglikany

Badania wskazują, iż w wyniku aplikacji powierzchniowych peelingsów chemicznych dochodzi do uruchomienia procesów naprawczych i wzrostu syntezy GAG [177]. Procesy te zachodzą w konsekwencji uwolnienia cytokin i modulatorów komórkowych. Na skutek działania interleukiny 1 α dochodzi do wzrostu syntezy polisacharydów, głównie glikoaminoglikanów. GAG należą do grupy dużych, złożonych polisacharydów charakteryzujących się zdolnością do wiązania znacznych ilości wody w celu tworzenia żelowej macierzy. Odpowiadają za nawilżenie skóry oraz umożliwiają mobilność komórek w jej obrębie [178-180]. Do grupy glikoaminoglikanów należy kwas hialuronowy [181, 182]. Połowa HA występującego w ciele człowieka przypada na skórę: skóra właściwa (200-500 $\mu\text{g/ml}$) i naskórek (100 $\mu\text{g/ml}$).

Kwas hialuronowy wpływa na poziom nawilżenia skóry poprzez wiązanie dużych ilości wody na drodze osmozy [183-185]. Wpływa on również na szczelność,

kompaktowość i plastyczność skóry. Jego działanie opiera się na zatrzymaniu wody w przestrzeniach międzykomórkowych i zwiększeniu jej ilości w naskórku [186].

AHA, w tym kwas migdałowy, stymulują syntezę kolagenu typu 1 i 3 oraz elastyny w skórze, wpływając tym samym na jej kompaktowość i elastyczność [187-189].

Z pewnością szereg procesów zachodzących w skórze wpłynęło na wzrost jej poziomu nawilżenia w wyniku aplikacji 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu oraz 40% kwasu migdałowego aplikowanych metodą manualną. Jednym z nich jest najprawdopodobniej mechanizm inicjacji syntezy glikozoaminoglikanów, odpowiedzialnych za stopień nawodnienia skóry

5.1.3 Ceramidy

Lipidy warstwy rogowej naskórka, pełnią istotną rolę w zapewnieniu szczelności bariery skórnej. Połowę wszystkich lipidów SC stanowią ceramidy [190]. W skórze odwodnionej zaobserwowano 50% spadek ilości ceramidów w warstwie rogowej [191].

Ceramid 1, będący składnikiem cementu międzykomórkowego zawiera kwas linolowy. W przypadku niedoboru tego kwasu dochodzi do zaburzenia funkcjonowania bariery naskórkowej [192, 193]. Deficyt kwasu linolowego związany jest z objawami towarzyszącymi suchej skórze.

Badania Rawlingsa i wsp. *in vitro* wskazują, iż w wyniku aplikacji bardzo powierzchniowych peelingów chemicznych dochodzi do zwiększenia ilości ceramidów, w tym ceramidu 1 oraz kwasu linolowego [194]. Również Green i wsp. oraz Bissett wykazali, że w wyniku aplikacji AHA dochodzi do zwiększenia liczby ceramidów [195, 196].

Skutkiem zwiększenia ilości ceramidów jest uszczelnienie bariery naskórkowej i wzrost poziomu nawilżenia skóry. Zmiany w składzie lipidów warstwy rogowej naskórka, w tym ceramidów wpływają na stan skóry [197, 198].

W kontekście uzyskanych wyników badań własnych można domniemywać, że wysoce prawdopodobne jest, iż w wyniku aplikacji 10% kwasu migdałowego z 10% glukonolaktonem i 40% kwasu migdałowego doszło do wzrostu syntezy ceramidów, które należą do kluczowych lipidów SC oraz pełnią istotną funkcję w mechanizmach utrzymujących prawidłowe uwodnienie warstwy rogowej.

5.1.4 Grupa 10% i 40%

Dane literaturowe donoszą, iż wyższe stężenia bardzo powierzchniowych peelingów chemicznych wywołują korneodesmolizę, natomiast niższe działają łagodniej zmniejszając kohezję korneocytów [199]. Mechanizm mniej agresywnego działania może efektywniej wpływać na skórę suchą o niskim poziomie nawilżenia. Korneodesmoliza, inicjowana peelingami o wysokim stężeniu i niskim pH, zachodzi przez uwolniony proton, który pochodzi z kwasu. Wywołuje on hydrolizę wiązań peptydowych występujących w desmosomach [200].

Berardesca i wsp. w swoich doświadczeniach aplikowali niskie stężenia peelingów chemicznych - 3 rodzaje 8% AHA: kwas glikolowy (GA, pH 4.4), kwas mlekowy (LA pH 4.4), kwas winowy (TA 3.4) i PHA - glukonolakton (GLU, pH 4.3) [201]. Uzyskane przez nich wyniki wskazują, iż AHA i PHA mimo niskiego stężenia wywarły znaczący wpływ na SC, polegający na polepszeniu funkcjonowania bariery skórnej. Badacze sugerują, że na poprawę bariery rogowej wpływa zmniejszenie kohezji korneocytów przez modyfikację wiązań jonowych oraz enzymatyczna inhibicja sulfonotransferaz, fosfotransferaz i kinaz, powstałych w wyniku zadziałania AHA i PHA o niskim stężeniu i wysokim pH.

W badaniach własnych najwyższy, istotny wzrost poziomu nawilżenia odnotowano w grupie 10%. Mniejszy, jednakże również istotny wzrost stopnia uwodnienia skóry otrzymano w grupie 40%.

Otrzymane wyniki można tłumaczyć dwoma faktami. Podstawę pierwszego z nich stanowi typ skóry. Skóra sucha charakteryzuje się zaburzeniami budowy oraz funkcjonowaniem bariery naskórkowej, jest również podatna na podrażnienia. Preparaty dla niej przeznaczone powinny odznaczać się łagodnym działaniem [202, 203]. Peelingi chemiczne charakteryzujące się niskim stężeniem i wysokim pH, mniej agresywnie złuszczają SC porównaniu do preparatów o wyższym stężeniu i niższym pH. AHA i PHA o niskim stężeniu i wysokim pH łagodniej wpływają na zmniejszenie stopnia przylegania korneocytów, przy zmniejszonym potencjale drażniącym. Skutkiem obniżenia adhezji komórek SC jest ich oddzielenie i złuszczenie, a w konsekwencji wzrost stopnia nawilżenia naskórka. Być może kwas migdałowy i glukonolakton stosowany w niższych stężeniach i wyższym pH efektywniej wpłynął na wzmocnienie bariery naskórkowej skóry suchej.

Drugi fakt to dodatek 25% glukonolaktonu do peelingu wykorzystanego w grupie 10%. Zastosowany w badaniach własnych glukonolakton mógł dodatkowo wpłynąć na wzrost poziomu nawilżenia skóry. Powyższa sugestia może być poparta faktem, iż glukonolakton charakteryzuje się zdolnością pochłaniania wody i wzmacniania bariery naskórkowej. Preparat ten stopniowo przenika przez skórę, nie powodując podrażnień. Wspomaga również mechanizmy naprawcze, obronne i ochronne. Glukonolakton charakteryzuje się silnymi właściwościami nawilżającymi, dzięki dużej ilości grup hydroksylowych przyciąga i wiąże znaczne ilości wody. Dzięki czemu pomaga utrzymać prawidłowy bilans wodny w skórze [204, 205]. Dodatek glukonolaktonu do kwasu aplikowanego na skórę suchą wpływa na wzmocnienie warstwy rogowej naskórka a tym samym poprawia jej funkcje jako bariery zabezpieczającej przed nadmierną ucieczką wody.

Badania własne potwierdzają wcześniejsze doniesienia dotyczące bardzo powierzchniowych peelingsów chemicznych - istotny wzrost poziomu nawilżenia po aplikacji serii kwasu migdałowego 10% i 25% glukonolaktonu oraz kwasu migdałowego 40% aplikowanego metoda manualną.

5.1.5 Grupa sono

Wprowadzanie substancji aktywnych z wykorzystaniem ultradźwięków (sonoforeza) polega na wzroście przepuszczalności SC [206]. Proces ten opiera się na mechanizmie lokalnej zmiany przepuszczalność warstwy rogowej w wyniku kawitacji. Właściwe działanie kawitacji jest głównie indukowane w medium sprzęgającym [207]. W wyniku interakcji z ultradźwiękami dochodzi do kontaktu pęcherzyków kawitacyjnych ze skórą pod wpływem których następuje zaburzenie dwuwarstwowych struktur lipidowych SC. Prowadzi do wzrostu lokalnej przepuszczalności bariery naskórkowej. Uporządkowany, dwuwarstwowy układ struktur lipidowych warstwy rogowej odpowiada za niską przepuszczalność skóry. Rozerwanie dwuwarstw lipidowych pod wpływem ultradźwięków skutkuje wzrostem przepuszczalności opierającym się na 2 mechanizmach. Pierwszy polega na zaburzeniu struktury lipidów - zakłóceniu ich dwuwarstwowego układu oraz wzrostu współczynnika dyfuzji substancji rozpuszczonej [208]. Drugi mechanizm jest skutkiem wyższego poziomu

zakłóceń i opiera się na utracie integralności układów lipidowych, co skutkuje wzrostem penetracji substancji aktywnej w głąb skóry.

Mechanizmy te zachodzą we właściwy sposób, jedynie w przypadku, gdy użyte jest odpowiednie medium sprzęgające. Poziom penetracji wprowadzanego preparatu w przeważającej części zależy od zastosowanej substancji sprzęgającej [209].

Kwas migdałowy rozpuszcza się w tłuszczach, alkoholu, słabiej w wodzie, preferowanym dla niego podłożem jest podłoże lipofilowe.

W badaniach własnych odnotowano brak istotnego wzrostu poziomu nawilżenia w wyniku użycia 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0. Zastosowane preparaty umieszczone zostały w podłożu zawierającym lekko oleistą formułę. Forma podłoża podyktowana była zawartością gliceryny w preparacie. Podłoże zastosowane w preparacie, stanowiło substancję sprzęgającą.

Substancje sprzęgające wykorzystywane w terapii ultradźwiękowej odpowiadają za sprzęganie bezpośrednie. W przypadku zastosowania zbyt gęstego środka sprzęgającego tj. olej parafinowy, wazelina, dojść może do gorszego wnikania substancji aktywnej w głąb skóry [210]. Użycie nieodpowiedniej substancji sprzęgającej skutkuje zmniejszoną efektywnością penetracji substancji aktywnej, w przypadku badań własnych – kwasu migdałowego i glukonolaktonu.

Możliwe jest, że wykorzystanie tego typu podłoża, zawierającego glicerynę, jako medium sprzęgające doprowadziło do powstania swojego rodzaju biologicznej bariery, obniżającej możliwości penetracji kwasu migdałowego i glukonolaktonu w głąb skóry, co przejawiało się w postaci braku istotnego wzrostu nawilżenia skóry.

Większość danych literaturowych dotyczy skuteczności penetracji leków z wykorzystaniem ultradźwięków. Brak jest doniesień mogących stanowić istotną bazę w celach porównawczych z doświadczeniami własnymi.

Niestety, również przeważająca liczba badań dotyczy eksperymentów prowadzonych *in vitro* co nie pozwala wyciągać wniosków dla potencjalnych efektów *in vivo*. Pomimo tego, iż powszechnie znany jest fakt zwiększenia przepuszczalności błon komórkowych w wyniku zastosowania sonoforezy, podstawowy mechanizm wciąż nie jest znany ani dokładnie scharakteryzowany [211]. Szczegółowe prześledzenie i omówienie mechanizmu penetracji peelingów chemicznych w głąb skóry wymaga z pewnością jeszcze dalszych badań.

5.2 Rumień

Unaczynienie tętniczo-żylnie oraz limfatyczne obejmuje tkankę podskórną, skórę właściwą i dociera do granicy skórno naskórkowej. Naczynia krwionośne nie wpływają bezpośrednio na naskórek, jednakże jego odżywianie odbywa się na drodze dyfuzji z naczyń krwionośnych zlokalizowanych w skórze właściwej.

Rumień twarzy stanowią trwałe, rozszerzone naczynia krwionośne prześwitujące przez naskórek. Bogate unerwienie naczyń skórnych w okolicach twarzy wpływa na żywą grę naczyniową w tym obszarze ciała stymulowaną przez czynniki egzogenne i endogenne [212].

Alfa – hydroksykwasy należą do grupy peelingów bardzo powierzchniowych, jednakże ich skuteczność zależna jest od kilku czynników. Do grupy parametrów, mających wpływ na efektywność działania AHA należą: biodostępność, pH, moc i stężenie kwasu, rodzaj podłoża, stan skóry [213].

Badania Yu i Scotta wskazują, że kwas glikolowy w wolnej postaci wykazuje większą biodostępność niż jego sól, która powstaje w wyniku neutralizacji kwasu [214]. Na skutek reakcji neutralizacji sól ulega dysocjacji do jonu metalu i jonu kwasowego. W tej postaci nie jest w stanie przeniknąć przez warstwę rogową naskórka. Oznacza to, że AHA w formie niezdysocjowanej – wolnej, są w stanie przenikać przez SC, natomiast w postaci soli działają wyłącznie nawilżająco [215].

Pojęcie biodostępności jest ściśle związane z pH kwasu. Wartość pH musi być niska, ponieważ jedynie w tej formie większość cząsteczek kwasu może pozostać w formie wolnej i penetrować SC. Wzrost wartości pH powoduje zwiększenie ilości kwasu zdysocjowanego a co tym idzie następuje obniżenie skuteczności biologicznej i utrudnienie penetracji penetracji.

Moc kwasu – pKa, jest parametrem, od którego również zależna jest skuteczność AHA. Wartość pKa mierzona jest zdolnością do dysocjacji danego kwasu w roztworze. Jest to liczba stała dla danego kwasu, dla kwasu migdałowego wynosi 3,41 [216]. PKa AHA wykorzystywana jest przy ustaleniu optymalnego pH kwasu, które wpływa na jego skuteczność. W przypadku, gdy pKa jest równe pH – 50% kwasu występuje w formie wolnej, $pH > pKa$ powoduje obniżenie zawartości wolnego kwasu w preparacie, natomiast $pH < pKa$ wskazuje, że w preparacie dominuje wolna forma kwasu, co oznacza, że jego biodostępność jest większa, a tym samym większa jest moc peelingu.

W badaniach własnych wykorzystano 10% kwas migdałowy z 25% glukolaktonem o pH 4,0 oraz 40% kwas migdałowy o pH 1,5. Preparaty te różniły się od siebie kluczowymi parametrami mającymi wpływ na głębokość penetracji. Pierwszy z wymienionych kwasów miał pH 4,0, więc wartość jego pH przekraczała wartość pKa. Oznacza to, że w preparacie przeważał kwas zdysocjowany charakteryzujący się ograniczoną penetracją w głąb skóry. Natomiast kwas migdałowy 40% charakteryzował się pH 1,5 więc jego wartość pH była niższa od liczby pKa, co oznacza, że w preparacie przeważał niezdisocjowany, wolny kwas migdałowy wykazujący większą biodostępność, przejawiającą się w zdolności do głębszej penetracji w głąb skóry. Dodatkowo pierwszy preparat (grupa 10%) charakteryzował się dużo niższym pH, w odróżnieniu od preparatu użytego w grupie 40%, co zdecydowanie wpłynęło na skuteczność biologiczną peelingów.

Van Scott i Yu donoszą, że niższe stężenia i wyższe pH AHA stosowane miejscowo wywołują mniejszy efekt złuszczenia w porównaniu do kwasów stosowanych w wyższych stężeniach o niższym pH. Natomiast zastosowanie wyższego stężenia i niższego pH peelingów chemicznych prowadzi do znacznego pogrubienia warstwy rogowej naskórka [217].

Haward i wsp podają, że w wyniku aplikacji alfa-hydroksykwasów o różnym stężeniu do większego pogrubienia naskórka doszło pod wpływem AHA o wyższym stężeniu [218]. W doświadczeniu porównywano kwasy - 25% kwas glikolowy oraz 12% kwas mlekowy. Otrzymane wyniki wskazują, że grubość warstwy rogowej naskórka uległa zwiększeniu o 25% w wyniku aplikacji kwasu o wyższym stężeniu.

Zespół Ramos-e-Silvii i wsp. także potwierdzają, że w wyniku aplikacji wyższych stężeń alfa – hydroksykwasów dochodzi do pogrubienia naskórka [219].

Również Chlebus i Serafin donoszą, że AHA, charakteryzujące się pH od 1,5 do 2,5 mają zdolność do wywołania stanu zapalnego oraz stymulacji do odnowy skóry. Najistotniejszy jest jednak fakt, że po zastosowaniu kwasu glikolowego, należącego podobnie jak kwas migdałowy do grupy peelingów bardzo powierzchniowych, w serii, dochodzi do widocznych w badaniu histologicznych zmian – przebudowy warstwy ziarnistej i pogrubienie żywych warstw naskórka [220].

Otrzymane, w badaniach własnych, wyniki mogłyby stanowić potwierdzenie danych literaturowych. Zastosowanie kwasu migdałowego o niższym pH i wyższym stężeniu – 40% i pH 1,5 mogło wpłynąć na pogrubienie naskórka i zmniejszenie widoczności rumienia skóry. W badaniach własnych, istotnie statystycznie, zmniejszenie

rumienia otrzymano wyłącznie w grupie, w której aplikowany był 40% kwas migdałowy o pH metodą manualną.

Wysoco prawdopodobne jest, że zastosowany w serii, w badaniach własnych 40% kwas migdałowy o pH 1,5 był w stanie pośrednio oddziaływać na głębsze warstwy naskórka. Oddziaływanie to najprawdopodobniej związane było z jego biodostępnością. W związku z przeważającą ilością niezdisocjowanego kwasu w preparacie kwas migdałowy posiadał możliwości głębszej penetracji w głąb skóry. Dzięki czemu mógł oddziaływać na przebudowę warstwy ziarnistej oraz pogrubienie żywych warstw naskórka.

Pogrubienie naskórka, mogło wpłynąć na zmniejszenie widoczności prześwitujących, rozszerzonych naczyń krwionośnych przez skórę, co objawiło się zmniejszeniem rumienia skóry (Ryc. 6).

Preparaty stosowane do skóry naczyniowej, charakteryzującej się rumieniem, mogą wpływać na zmniejszenie zaczerwienienia na zasadzie dwóch mechanizmów: działania przeciwzapalnego a także poprzez wzmocnienie bariery skórnej. Zastosowanie preparatu, który oddziałuje na wzmocnienie bariery skórnej skutkuje łagodzeniem zaczerwienień skórnych [221]. Najczęściej opisywane w piśmiennictwie preparaty opierają się na działaniu przeciwzapalnym, szczególnie te dedykowane pacjentom z trądzikiem różowatym [222, 223]. Jednakże mechanizm wzmocnienia i pogrubienia naskórka wydaje się być wysoce skuteczny w redukcji zaczerwienień skórnych.

Brak istotnego zmniejszenia zaczerwienienia skóry w przypadku zastosowania 10% kwasu migdałowego o pH 4,0 metodą manualną i z wykorzystaniem ultradźwięków, był najprawdopodobniej spowodowany zbyt ograniczoną penetracją kwasu w głąb skóry. Płytkie bardzo powierzchowne oddziaływanie 10% kwasu migdałowego na skórę nie wywołało istotnego statystycznie zmniejszenia rumienia.

Niewiele jest doniesień dotyczących wpływu kwasu migdałowego na skórę naczyniową. Niedostateczne są również badania porównawcze pomiędzy różnymi stężeniami i pH kwasu migdałowego. Można domniemywać, iż kwas migdałowy w odpowiednio wysokim stężeniu i niskim pH ze względu na swoją biodostępność jest w stanie oddziaływać na głębsze warstwy naskórka, wpływając tym samym na jego pogrubienie. Pogrubienie naskórka tworzy barierę redukującą zaczerwienienie skóry, będące efektem prześwitujących, rozszerzonych naczyń krwionośnych.

Wielu autorów opisuje ogromne możliwości terapeutyczne wynikające ze stosowania AHA [201, 224, 205, 225].. Jednakże do tej chwili nieliczne publikacje opisują wpływ różnych stężeń i pH kwasu migdałowego na zaczerwienienie skóry. Poznanie i omówienie szczegółowych mechanizmów towarzyszących aplikacji kwasu migdałowego na skórę z rumieniem wymagałoby dalszych badań.

5.3 Pigmentacja

Zmiany barwnikowe stanowią bardzo często problem estetyczny. Liczne badania wskazują, iż stosowanie peelingów bardzo powierzchniowych, tj.: kwas glikolowy, salicylowy, azelainowy i mlekowy wpływa na zaburzenia pigmentacji skóry [226-230].

Mechanizm działania kwasu glikolowego i mlekowego opiera się na hamowaniu syntezy melaniny poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności tyrozynazy. Kwasy te również, w wyniku wydłużenia czasu przejścia komórek, wpływają na zwiększenie penetracji preparatów rozjaśniających. Kolejny mechanizm polega na złuszczeniu keratynocytów zawierających melaninę, dzięki czemu następuje zmniejszenie hiperpigmentacji skóry [231].

Podstawę działania kwasu salicylowego na zmiany pigmentacyjne skóry stanowią jego właściwości keratolityczne. Poprzez obniżenie adhezji komórek oraz rozpuszczenie cementu komórkowego usuwa zewnętrzne warstwy naskórka zawierające melaninę.

Zdecydowanie mniej danych literaturowych dotyczy zastosowania kwasu migdałowego w kontekście zaburzeń pigmentacyjnych skóry.

Garg i wsp. w swoich doświadczeniach podzielili pacjentów posiadających trądzik i hiperpigmentację na dwie grupy. Pierwszej grupie aplikowano 35% kwas glikolowy, natomiast grupie drugiej mieszaninę 20% kwasu salicylowego i 10% migdałowego. W obu grupach odnotowano istotny spadek hiperpigmentacji. Pomimo faktu wizualnych różnic w pigmentacji, które zostały odnotowane przez autorów pracy - większe wyrównanie kolorytu skóry wystąpiło w grupie, gdzie aplikowany był kwas salicylowy i migdałowy. Nie otrzymano istotnych statystycznie różnic, pod względem pigmentacji, pomiędzy dwoma badanymi grupami [232].

Wyniki własne wskazują, że nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w pigmentacji we wszystkich badanych grupach.

Działanie depigmentacyjne kwasu migdałowego opiera się na złuszczeniu komórek zawierających melaninę. W wyniku redukcji spójności pomiędzy korneocytami dochodzi do procesu złuszczenia, co w konsekwencji może prowadzić do wyrównania kolorytu skóry. Prawdopodobne jest, iż złuszczające właściwości kwasu migdałowego, zastosowanego w badaniach własnych (wysokie stężenie i niskie pH) były niewystarczające aby wpłynąć na zaburzenia pigmentacyjne.

Inne peelingi (kwas glikolowy, mlekowy, salicylowy) należące również, podobnie jak kwas migdałowy, do grupy peelingów działających bardzo powierzchniowo charakteryzują się mniejszymi cząsteczkami. Dzięki tym właściwościom mogą intensywniej penetrować i złuszczać komórki naskórka, zawierające melaninę, a tym samym wyrównywać koloryt skóry. Dodatkowo charakteryzują się również zdolnością do inhibicji tyrozynazy odpowiedzialnej za syntezę melniny.

Pomimo faktu, iż odnotowano wizualną poprawę kolorytu skóry we wszystkich grupach, nie otrzymano istotnego statystycznie wpływu na zmniejszenie pigmentacji skóry.

Wysoce prawdopodobne jest, iż zastosowanie kwasu migdałowego i glukonolaktonu z innymi peelingami, tj. kwas glikolowy, kojowy, salicylowy lub mlekowy wpłynęłoby na istotne zmniejszenie hiperpigmentacji skóry. Jednakże teza ta wymaga potwierdzenia dalszymi badaniami.

5.4 Sebum

Kwas migdałowy charakteryzuje się obecnością pierścienia aromatycznego, który decyduje o jego lipofilowych właściwościach i pozwala mu na penetrację w obrębie gruczołów łojowych. Dodatkowo, budowa przewodu mieszkowo - łojowego może wpływać na zwiększone przenikanie substancji aktywnych. Warstwa rogowa przewodu ulega stopniowemu ścięczeniu w głębi kanału mieszkowego i niemal zanika w miejscu styku z przewodem łojowym. Knaggs donosi, że w tym miejscach SC może stanowić niekompletną barierę, dzięki czemu ułatwiona jest penetracja substancji aktywnych w głąb skóry [233].

5.4.1 Grupa 10%

W badaniach własnych, w grupie 10%, w której kwas migdałowy aplikowany był metodą manualną nie odnotowano istotnej zmiany z poziomu wydzielania sebum. Wynik ten być może jest konsekwencją otrzymanego w badaniach własnych znacznego wzrostu nawilżenia skóry w tej grupie.

Stan nawodnienia SC pełni rolę swoistego czujnika biologicznego. Oznacza to, iż w wyniku obniżenia poziomu nawodnienia skóry aktywacji ulegają różnorodne procesy mające na celu powrót do homeostazy – uzyskania właściwego nawilżenia skóry. Dochodzi do korekty homeostazy bariery skórnej [234].

Piśmiennictwo donosi, że jedną z funkcji, które pełni sebum jest udział w zapewnieniu szczelności bariery naskórkowej [235]. Rola ta przypisywana jest endogennemu glicerolowi, który jest głównym składnikiem trójglicerydów zawartych w łożu skórnym. Fluhr i wsp. donoszą, że spadek nawodnienia skóry zachodzi równolegle do spadku poziomu endogennego glicerolu [236]. Badania te sugerować mogą, iż spadek poziomu nawilżenia może stymulować pracę gruczołów łojowych do produkcji sebum, w którym zawarte są trójglicerydy i ich główny składnik – glicerol, który przywraca właściwy stopień uwodnienia .

Wysoce prawdopodobne jest, że w wyniku zastosowania na skórę suchą preparatu wpływającego istotnie na wzrost nawilżenia skóry i uzyskaniu homeostazy bariery naskórkowej poziom wydzielania sebum pozostanie bez zmian. Możliwe jest, iż takie mechanizmy zaszyły w wyniku użycia 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu aplikowanego manualnie. Zastosowanie w badaniach własnych AHA i PHA w istotny sposób oddziaływało na wzrost poziomu nawilżenia. Homeostaza bariery naskórkowej została zachowana, przez co nie zostały uruchomione mechanizmy prowadzące do wzrostu wydzielania sebum,. Można założyć, iż procesy związane ze stymulacją gruczołów łojowych do produkcji łożu, zostałyby uruchomione w przypadku obniżonego poziomu nawilżenia SC w skórze suchej. W wyniku zastosowania AHA i PHA, doszło do inicjacji odmiennych mechanizmów wpływających na wzrost poziomu nawilżenia na skutek których poziom wydzielania sebum pozostał bez zmian.

W badaniach własnych odnotowano również istotną korelację pomiędzy poziomem nawilżenia a sebum. Wraz ze wzrostem nawilżenia malało wydzielanie sebum. Tłumaczy to także uzyskane w badaniu własnym wyniki związane z wydzielaniem sebum. Wysoce prawdopodobne jest, iż w wyniku osiągnięcia przez

skórę odpowiedniego poziomu nawilżenia, dochodzi do wyregulowania pracy gruczołów łojowych oraz utrzymania wydzielania sebum na stałym poziomie.

5.4.2 Grupa 40%

Odmienne mechanizmy zaszyły w wyniku aplikacji 40% kwasu migdałowego, pod wpływem którego doszło do istotnego wzrostu wydzielania sebum.

Większość badań w kwestii sebum dotyczy stosowania AHA i BHA na skórę trądzikową [237-240].

Liczne doświadczenia wykazały, iż kwas salicylowy w wyniku kontaktu za skórą z łatwością przenika przez warstwę rogową naskórka [241]. Jednakże autorzy wspominają jedynie o skuteczności jego działania w kontekście właściwości komedolitycznych, które polegają na przeciwdziałaniu zatykania mieszków w skórze trądzikowej .

Z kolei Wiecheres i wsp donoszą, iż w wyniku aplikacji na zdrową skórę 10% i 20% kwasu azelainowego nie odnotowano istotnego wpływu na poziom wydzielania sebum. Autorzy wspominają jednak o fakcie penetracji ponad połowy 20% kwasu azelainowego do okolicy gruczołów łojowych [242].

Niewiele jest doniesień dotyczących stosowania bardzo powierzchniowych peelingów chemicznych na suchą skórę w kontekście stymulacji wydzielania sebum. Jedynie Wójcik z zespołem aplikowała 20% kwas azelainowy i 40% kwas migdałowy w serii 5 zabiegów co dwa tygodnie. Otrzymano istotny statystycznie wzrost wydzielania sebum w wyniku zastosowania obu kwasów [243]. Wyniki te są tożsame z wynikami otrzymanymi w badaniach własnych, w których również zaobserwowano istotny wzrost poziomu wydzielania sebum. Fakt ten tłumaczyć można wysoką biodostępnością zastosowanego w badaniach własnych kwasu migdałowego.

Jak już wcześniej wspomniano, zastosowany w pracy 40% kwas migdałowy charakteryzował się dużą biodostępnością, co zdecydowanie wpłynęło na głębokość jego penetracji. Samuelov wraz z zespołem potwierdzają, że skuteczność penetracji zależy od dostępności wolnego kwasu, stężenia i pH [244]. Prawdopodobne jest, że kwas migdałowy zastosowany w wysokim stężeniu i niskim pH wpłynął stymulująco na gruczoły łojowe, czego skutkiem była wzmożona produkcja łoju skórniego.

Być może w wyniku długotrwałego działania 40% kwasu migdałowego, który penetruje głębiej, przez co wpływa na warstwy żywe naskórka, doszłoby do większego wzrostu nawilżenia a tym samym braku zmiany w wydzielaniu sebum. Prawdopodobne jest, że kwas migdałowy stosowany w wyższym stężeniu i niższym pH potrzebuje dłuższego czasu na wyrównanie homeostazy bariery naskórkowej niż ten sam kwas stosowany w niższym stężeniu i wyższym pH. Możliwe jest także, że efekty związane ze wzrostem poziomu nawilżenia po aplikacji 40% kwasu migdałowego byłyby bardziej długotrwałe niż w przypadku 10% kwasu stosowanego na skórę odwodnioną.

Wnioski te wymagałyby jeszcze potwierdzenia kolejnymi doświadczeniami, które mogłyby polegać na obserwacji wydzielania sebum i poziomu nawilżenia w wydłużonym czasie od zakończenia serii aplikacji 40% kwasu migdałowego o pH 1,5.

Szczegółowy mechanizm wpływu peelingów chemicznych na wydzielanie sebum nie został jeszcze do końca poznany i wyjaśniony. Oczywisty jednak wydaje się fakt korelacji poziomu nawilżenia z ilością wydzielanego sebum.

5.4.3 Grupa sono

Otrzymane wyniki w badaniach własnych wskazują, iż 10% kwas migdałowy aplikowany metodą z wykorzystaniem ultradźwięków wpłynął na istotny wzrost ilości wydzielanego sebum.

Działanie biologiczne ultradźwięków na tkanki wywołuje zmiany pierwotne i wtórne. Do grupy zmian pierwotnych należą zjawiska: termiczne, mechaniczne oraz fizykochemiczne [245]. Reakcje termiczne objawiają się we wzroście temperatury miejsca, któremu poddawany jest zabiegowi.

Draper i wsp wskazali, iż w wyniku 10 minutowego nadźwiękowania falą ciągłą o częstotliwości 1 MHz mięśnia brzuchatego łydki doszło do wzrostu temperatury o 5 °C na głębokość 3cm [246]. Również Merino i wsp donoszą o efektach termicznych objawiających się we wzroście temperatury w następstwie stosowania sonoforezy [247]. Wzrost temperatury powstały w wyniku zadziałania sonoforezy zaobserwowali również Brucks i Machet z zespołem [248, 249].

Dostępne dane literaturowe wykazują, iż w wyniku podwyższenia temperatury o 1° C dochodzi do wzrostu wydzielania sebum o 10% [250].

Wysoco prawdopodobne jest, iż w wyniku podwyższenia temperatury, wynikającego z zastosowania ultradźwięków mogło dojść do istotnego wzrostu wydzielania sebum. Wyniki otrzymane w badaniach własnych potwierdzają tę tezę. W wyniku kontaktu fali ultradźwiękowej ze skórą, mogło dojść do podwyższenia temperatury do 45 °C czego skutkiem była wzmożona aktywność gruczołów łojowych objawiająca się zwiększonym wydzielaniem sebum.

Ze względu na brak dostępnych danych mówiących o wpływie ultradźwięków na pracę gruczołów łojowych i wydzielanie sebum analiza porównawcza wyników otrzymanych w badaniach własnych jest utrudniona. Z pewnością mechanizm stymulacji gruczołów łojowych w wyniku zastosowania ultradźwięków wymaga jeszcze szczegółowego prześledzenia.

5.5 Zależności liczby zabiegów od największej poprawy

Analiza liczby zabiegów w stosunku do największej poprawy stanu skóry, może stanowić istotną informację pomocną przy ustalaniu metodyki zabiegów z wykorzystaniem AHA i PHA. Wiadomym jest fakt, iż pojedyncza terapia AHA może wywołać złuszczenie, jednakże to seria zabiegów jest niezbędna w celu uzyskania określonego efektu.

Nawilżenie

Największa istotna statystycznie poprawa nawilżenia w grupie 10% i 40% wystąpiła po 4 zabiegu. Wyniki te mogą stanowić istotny element na etapie planowania metodyki zabiegu. Dostarczają znaczących informacji dotyczących efektywności zabiegu. W celu osiągnięcia zadowalających efektów związanych ze wzrostem poziomu nawilżenia wystarczająca jest seria 4 zabiegów wykonywanych co 7 dni.

Najprawdopodobniej jest to minimalny niezbędny czas aby uzyskać poprawę we wzroście poziomu nawilżenia skóry. Być może czas 28 dni (4 zabiegi w odstępach 7 dniowych) ma związek z czasem keratynizacji. Na czas migracji keratynocyta składa się około 14 dni czasu przejścia z warstwy rozrodczej do warstwy rogowej oraz kolejne 14 dni czasu przejścia z warstwy rogowej do procesu złuszczenia. Wysoco prawdopodobne

jest, że w tym czasie następuje inicjacja szeregu reakcji prowadzących do wzrostu poziomu nawilżenia w wyniku aplikacji kwasu.

Sebum

Największa istotna statystycznie poprawa wydzielania sebum w grupie 40% i sono nastąpiła po 2 zabiegu. Zadowalające efekty pod względem wydzielania sebum na skórze suchej osiągnąć można po serii 2 zabiegów w odstępach 7 dniowych. Być może okres 14 dni stanowiący minimalny czas do wzrostu wydzielania sebum związany jest z faktem, iż całkowity czas trwania procesu powstawania łoju trwa również 14 dni [251]. Prawdopodobne jest, że pierwszy zabieg stymuluje pracę gruczołów łojowych, jednakże niezbędny jest czas 14 dni na produkcję sebum.

Rumień

Największa istotna statystycznie redukcja rumienia w grupie 40% wystąpiła po 6 zabiegu. Oznacza to, że w przypadku rumienia do osiągnięcia satysfakcjonujących efektów niezbędne jest wykonanie serii 6 zabiegów kwasami, w odstępach tygodniowych.

Czas całkowitej wymiany naskórka może wynosić do 74 dni [252]. Być może czas 42 dni jest minimalnym czasem prowadzącym do pogrubienia takiej ilości naskórka aby prześwitujące, rozszerzone naczynia krwionośne stały się mniej widoczne.

Poprawa parametrów skóry łącznie

W grupie 10% i 40% poprawa parametrów skóry nastąpiła już po 4 zabiegu, natomiast w przypadku grupy sono zmiana wystąpiła po 6 zabiegu. W przypadku stosowania kwasu migdałowego i glukonolaktonu aplikowanego manualnie, w celu poprawy parametrów skóry wystarczające jest wykonanie 4 zabiegów w serii, w odstępach 7 dniowych. Natomiast wykorzystując kwas migdałowy i glukonolakton aplikowany przy użyciu ultradźwięków należy wykonać 6 zabiegów w serii, w celu osiągnięcia poprawy parametrów skóry.

Czas niezbędny do uzyskania poprawy parametrów skóry w grupie 10% i 40% wynosił 28 dni. Jest to czas zgodny czasem przejścia komórek w naskórku- czas od

powstania komórki do momentu złuszczenia. Wysoce prawdopodobne jest, że zachowanie tego czasu stanowi niezbędny element służący do poprawy parametrów czynnościowych skóry.

W przypadku grupy sono najprawdopodobniej na skórę zadziałał wyłącznie mechanizm związany z działaniem fali ultradźwiękowej.

5.6 Ankieta probantek

Analiza statystyczna ankiety, którą wypełniły probantki po zakończonym badaniu wykazała, że wszystkie badane pacjentki w subiektywnej ocenie stwierdziły, iż największa, satysfakcjonująca poprawa parametrów skóry nastąpiła po 2 zabiegu.

Główne parametry, które uległy poprawie w subiektywnej ocenie badanych stanowiły: poprawę gładkości, zaobserwowaną we wszystkich grupach - 96,7% badanych; zmniejszenie szorstkości skóry zaobserwowane kolejno w: grupie: 10% - 83,3%, grupie 40% - 70% oraz grupie sono - 80%; zmniejszenie ściągnięcia zaobserwowane w grupie: 10% - 83,3%, 40% - 70%, sono - 76,7% badanych a także zmniejszenie zaczerwienienia skóry zaobserwowane w grupie: 10% - 63,3%, 40% - 46,7%, oraz grupie sono - 60% probantek.

Badania wskazują, iż kwas migdałowy i glukonolakton wpływają na zmniejszenie spójności pomiędzy komórkami SC poprzez promowanie procesu złuszczenia. Efekt ten jest już zauważalny po 1 zabiegu peelingiem chemicznym [253]. W wyniku aplikacji bardzo powierzchniowych peelingów chemicznych dochodzi do pogrubienia warstwy rogowej naskórka, wzrostu syntezy GAG, ceramidów, kolagenu i elastyny.

Rezultat tych reakcji może stanowić poprawa parametrów skóry, która została zaobserwowana odnotowana przez uczestniczki badania.

5.7 Analiza porównawcza subiektywnej oceny badanych (ankieta) względem wyników badania

Analiza porównawcza subiektywnej oceny badania vs otrzymanych wyników badania wykazała, iż probantki stwierdziły wcześniejszą poprawę parametrów skóry -

po 2 zabiegu. Natomiast analiza otrzymanych wyników wskazuje, iż ogólna poprawa parametrów skóry nastąpiła po 4 zabiegu.

Subiektywna ocena probantek może mieć związek ze wspomnianą wcześniej stymulacją syntezy struktur uszczelniających SC oraz procesem złuszczenia występującym już po pierwszym zabiegu z wykorzystaniem AHA. Natomiast ogólna poprawa parametrów skóry wynikająca z analizy wyników badania może mieć swoje źródło w czasie TOT.

5.8 Zależności rodzaju i liczby zabiegu od wieku probantek

W większości parametrów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem rodzaju zabiegu do wieku. Jednakże w przypadku ogólnej poprawy parametrów skóry otrzymano istotną statystycznie korelację w grupie 40% świadcząca o fakcie, iż im starsze probantki, tym potrzebna była większa liczba zabiegów aby otrzymać poprawę parametrów skóry. Wysoce prawdopodobne jest, iż odnotowana korelacja ma związek z faktem, iż w skórze dojrzałej wraz z wiekiem zachodzą bardzo istotne zmiany mające wpływ na jej funkcjonowanie. Następuje zmniejszenie wydajności procesu proliferacji, zakłócenie procesu powstawania oraz różnicowania się komórek SC, co w efekcie prowadzi do zaburzenia cyklu utraty i wymiany komórek. Dodatkowo, w skórze dojrzałej, dochodzi do ogólnego ścięczenia oraz wydłużenia procesu reakcji na uszkodzenie. W związku z faktem, że aplikacja peelingu chemicznego jest rodzajem chemicznego uszkodzenia proces odpowiedzi skóry dojrzałej może być wydłużony. Dlatego też niezbędna wydaje się większa ilość zabiegów z wykorzystaniem 40% kwasu migdałowego.

Szczegółowe prześledzenie mechanizmów mających wpływ na korelację rodzaju zabiegu z wiekiem wymagałoby dokładnych badań w konkretnych przedziałach wiekowych.

W związku z faktem, iż doświadczenia z podziałem na grupy wiekowe mają charakter pionierski trudność stanowi analiza porównawcza. Interesującym zadaniem byłaby próba dobrania konkretnego stężenia, pH oraz metody aplikacji peelingu chemicznych do określonej grupy wiekowej, pod względem poprawy wybranych parametrów skóry.

Otrzymane wyniki dotyczące korelacji wieku do rodzaju zabiegu mają charakter poglądowy, mogą stanowić jedynie bazę wyjściową do kolejnych doświadczeń.

Niniejsze badanie zostało opracowane w celu odpowiedzi na wciąż niewyjaśnione pytania dotyczące wpływu bardzo powierzchniowych peelingów chemicznych na wybrane parametry skóry. Doświadczenia te są pierwszymi badaniami próbującymi w tak szczegółowy sposób podjąć próbę wyjaśnienia mechanizmów towarzyszących wpływie kwasu migdałowego i glukonolaktonu zastosowanych w odmiennych metodach aplikacji, stężeniach oraz pH na skórę.

Pomimo, iż AHA i PHA znane są i stosowane od kilkadziesiąt lat ich mechanizm działania nie został dokładnie zbadany. Wiadomym jest fakt, że wpływają na parametry czynnościowe skóry, w tym poziom nawilżenia, rumień oraz wydzielanie sebum. Jednakże prześledzenie szczegółowych etapów tych reakcji nie jest do końca poznane. Korzyści kosmetyczne i kliniczne są nieocenionym narzędziem w problemach ze skórą odwodnioną, zaczerwienioną, ze zmianami pigmentacyjnymi.

Eksfoliację AHA i PHA charakteryzuje łatwość wykonania, bezpieczeństwo oraz stosunkowo niewielki potencjał drażniący, zabiegi te wydają się być ponadczasowe. Kwas migdałowy i glukonolakton mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi preparatami chemicznymi. Właściwie dobrane parametry zabiegu oraz odpowiednia forma aplikacji jest skutecznym rodzajem postępowania ze skórą odwodnioną oraz nadmiernym rumieniem i hiperpigmentacjami. Działanie alfa-hydroksykwasów, w tym kwasu migdałowego i polihydroksykwasów (glukonolakton) jest wielokierunkowe a ich efekt kliniczny zależy od metody aplikacji, stężenia, pH a także substancji dodatkowej występującej w preparacie chemicznym.

Kilkanaście lat temu Baker przewidział zmniejszenie zainteresowania peelingami chemicznymi na korzyść peelingów fizycznych [254]. Obecnie te preparaty chemiczne cieszą się ogromnym zainteresowaniem, jednakże wiedza stosowana w metodyce wykonywania AHA i PHA jest często intuicyjna i empiryczna.

Badania własne stanowią pierwszą tak obszerną analizę wpływu bardzo powierzchniowych peelingów chemicznych na wybrane parametry skóry. Zastosowane w niej serie eksperymentów mają charakter nowatorski, a otrzymane wyniki mogą stanowić wstęp do dalszych badań prowadzących do opracowania nowych procedur terapeutycznych mających na celu poprawę nawilżenia, wydzielania sebum, likwidację zmian naczyniowych oraz zaburzeń pigmentacyjnych,

6. Wnioski

1. Bardzo powierzchniowe peelings chemiczne w istotny sposób wpływają na zmianę wybranych parametrów chemicznych skóry.
2. Zastosowanie kwasu migdałowego i glukonolaktonu o niższym stężeniu i wyższym pH jest metodą najefektywniej wpływającą na poziom nawilżenia skóry
3. AHA i PHA aplikowane metodą z wykorzystaniem ultradźwięków nie wpływają na: poziom nawilżenia, rumień oraz pigmentację skóry
4. Kwas migdałowy stosowany w wysokim stężeniu i niskim pH wpływa na wzrost poziomu nawilżenia, wydzielania sebum oraz redukuje zaczerwienienia skóry
5. Najefektywniejsza procedura zabiegowa, z wykorzystaniem bardzo powierzchniowych peelingsów chemicznych, prowadząca do ogólnej poprawy parametrów skóry powinna opierać się na serii 4 zabiegów wykonywanych w odstępach 7 dniowych.
6. Wybór najodpowiedniejszej procedury zabiegowej z wykorzystaniem kwasu migdałowego stosowanego w różnych stężeniach, pH oraz metodach aplikacji nie jest zależny od wieku pacjentki

7. Streszczenie

Wstęp

Skóra stanowi największy organ ciała ludzkiego. Jednocześnie dzieli i łączy środowisko zewnętrzne ze środowiskiem zewnętrznym organizmu. Spełnia wiele kluczowych funkcji związanych z rolą bariery chroniącej przed czynnikami środowiskowymi. Jest organem odpowiedzialnym za regulację gospodarki wodno - elektrolitowej, pełni funkcję ochronną przed nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe a także reguluje aktywność termoregulacyjną. Wybrane parametry skóry, takie jak poziom nawilżenia oraz wydzielanie sebum pełnią kluczową rolę w jej funkcjonowaniu i odpowiadają za jej właściwości barierowe. Badania ostatnich lat wskazują, że sucha, odwodniona skóra stanowi ogromny dyskomfort dla wielu pacjentów. Zjawisko to dotyka około 15-20 % pacjentów. Woda jest absolutnie

niezbędnym czynnikiem warunkującym prawidłowe funkcjonowanie skóry. Nadmierna jej utrata prowadzi do zaburzenia funkcjonowania skóry i objawia się świądem, szorstkością, nadmiernym złuszczeniem oraz podrażnieniem. Początkowo, terapie mające na celu podniesienie stopnia nawilżenia skóry opierały się głównie na uszczelnieniu bariery naskórkowej. Obecnie oczywisty stał się fakt złożoności procesu nawilżania, który jest ściśle połączony z procesem złuszczenia.

Zaburzenia pigmentacji skóry stanowią trudny do wyleczenia problem dermatologiczny. Zmiany hiperpigmentacyjne spowodowane są zaburzeniem syntezy oraz rozmieszczenia naturalnego barwnika skóry, czyli melaniny. Melanina zlokalizowana jest w melanocytach, które znajdują się w warstwie podstawnej skóry. Liczne preparaty stosowane na skórę ze zmianami hiperpigmentacyjnymi, działają miejscowo i nie przynoszą zadowalających efektów. Znacznym problemem estetycznym oraz dermatologicznym stanowi również wzmożona reaktywność naczyniowa. Objawia się ona w postaci rumienia oraz teleangiektazji. Teleangiektazje, rozszerzone naczynia włosowate, zlokalizowane są w warstwie brodawkowej skóry właściwej. Widoczne są jako pojedyncze naczynia lub jako skupiska naczyń prześwitujące przez naskórek. Drobne, czerwone naczynia najczęściej umiejscowione są na skórze twarzy. Lokalizacja ta nie jest przypadkowa, skóra twarzy jest najbardziej narażona na ekspozycję czynników zewnętrznych. Ciągła ekspozycja na liczne czynniki zewnętrzne predysponuje skórę twarzy do powstawania różnego rodzaju zmian patologicznych w postaci nadmiernego przesuszenia, zaburzenia pigmentacji a także wzmożonej reaktywności naczyniowej. Pomimo wielu dostępnych metod i preparatów, problem jest wybór odpowiedniej procedury mającej na celu efektywny wzrost poziomu nawilżenia, sebum likwidację zmian pigmentacyjnych oraz rumienia skóry suchej. Z tego też powodu koniecznym wydaje się poszukiwanie nowych skutecznych, pozbawionych działań niepożądanych metod terapeutycznych oraz określenie ich wpływu na parametry skóry.

Kwasy owocowe (*alpha*hydroxy acid– AHA) należą do grupy peelingów chemicznych powierzchniowych. Występują powszechnie w naturze, można je pozyskać z: trzciny cukrowej, mleka, owoców, migdałów a także na drodze syntezy chemicznej. Po raz pierwszy metodę eksfoliacji z użyciem kwasów owocowych opisał Eugene Van Scott wraz z zespołem pod koniec 1970 roku. Peeling chemiczny polega na kontrolowanej aplikacji substancji złuszczonej na powierzchnię skóry. W wyniku kontaktu kwasu ze skórą dochodzi do rozszczepienia połączeń desmosomalnych

naskórka i zmniejszenia sił kohezji łączących korneocyty. Konsekwencją tego procesu jest czasowe zmniejszenie warstwy rogowej naskórka. Po serii kilku zabiegów z udziałem AHA dochodzi do przebudowy naskórka oraz powrotu do jego odpowiedniej grubości. Dowiedziono, że najefektywniejszy wpływ na skórę mają peelingi wykonywane w seriach zabiegowych. Kwas migdałowy (kwas 2-hydroksyfenylooctowy) należy do grupy AHA, jest produktem naturalnego pochodzenia, pozyskiwany jest z gorzkich migdałów (*Amygdalus Communis var Amara*), moreli oraz wiśni. Ze względu na dość dużą cząsteczkę penetruje on łagodniej i bardziej jednolicie niż inne kwasy w tym kwas glikolowy. Pozbawiony jest właściwości drażniących, dlatego też może być stosowany u pacjentów z wrażliwą, cienką, suchą i odwodnioną skórą. Rozpuszcza się w alkoholu etylowym oraz izopropylowym, a także w tłuszczach i wodzie. Wykazuje działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne. Glukonolakton należy do grupy polihydroksykwasów (*polihydroxyacids* – PHA), ich działanie jest zbliżone do AHA, stanowią nową generację AHA ze zmniejszonym potencjałem drażniącym. Może być stosowany do cer wrażliwych, odwodnionych, z trądzikiem różowatym oraz przy atopowym zapaleniu skóry.

Cele pracy

1. Ocena wpływu AHA i PHA na wybrane parametry skóry.
2. Porównanie działania bardzo powierzchniowych peelingsów chemicznych o różnym stężeniu i pH aplikowanych manualnie oraz przy pomocy ultradźwięków na poziom nawilżenia, sebum, rumień oraz pigmentację skóry.
3. Wskazanie najefektywniejszej procedury zabiegowej, stężenia oraz pH bardzo powierzchniowego peelingu chemicznego mającego wpływ na nawilżenie, rumień, pigmentację i sebum.
4. Określenie zależności pomiędzy wiekiem a rodzajem wykorzystanego AHA i PHA.

Materiały i metody

W badaniach wzięło udział 90 kobiet. Do doświadczenia przystąpiły jedynie kobiety, w celu uniknięcia wpływu różnic płci na wyniki badania. Probanki dobrowolnie wyraziły zgodę na udział w projekcie, każda z nich wypełniła ankietę przed oraz po zakończeniu projektu. Kryteria włączenia stanowiły: płeć – kobieta oraz odpowiedni rodzaj skóry – sucha odwodniona, z rumieniem i zaburzoną pigmentacją. Do kryteriów wyłączenia należały: okres ciąży i karmienia piersią, naruszenie ciągłości naskórka, nadwrażliwość na którykolwiek ze składników użytych preparatów, ostre oraz przewlekłe procesy infekcyjne m.in. gruźlica, opryszczka, stosowanie izotretinoiny w ostatnich 6 miesiącach, epilepsja, niestabilność emocjonalna, zabiegi chirurgiczne w obrębie twarzy w ostatnich 6 miesiącach, skłonności do keloidów, występowanie chorób skóry: trądzik różowaty, atopowe zapalenie skóry: kontaktowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry oraz posiadanie urządzenia elektronicznego np. rozrusznika serca. Pacjentki zostały randomowo przydzielone do 3 grup, każda po 30 osób. Probankom z grupy pierwszej (Grupa 10%) zaaplikowano 10% kwas migdałowy z 25% glukolaktonem o pH 4,0 metodą manualną. Pacjentkom z grupy drugiej (Grupa 40%) zaaplikowano 40% kwas migdałowy o pH 1,5 metodą manualną. Probankom z grupy trzeciej (Grupa 50%) zaaplikowano 10% kwas migdałowy z 25% glukolaktonem o pH 4,0 metodą wykorzystującą ultradźwięki (sonoforeza). Użyto aparatu emitującego ultradźwięki o częstotliwości 1 MHz. Pacjentki zostały poddane serii 6 zabiegów w odstępach tygodniowych. Pomiary parametrów czynnościowych skóry zostały dokonane przed rozpoczęciem badania (Pomiar 1), po 14 dniach (Pomiar 2), 28 dniach (Pomiar 3), po 42 dniach (Pomiar 4). Pomiary stopnia nawilżenia naskórka wykonane zostały przy pomocy urządzenia Corneometer® MC900 - Courage + Khazaka Electronic GmbH (Köln/Niemcy).

Pomiary wskaźnika rumienia i melaniny dokonane były przy użyciu urządzenia Mexameter® MC900 - Courage + Khazaka Electronic GmbH (Köln/Niemcy).

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system). version 12.0. www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel. Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya. W przypadku modelu dwóch zmiennych

powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcozona. Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochra, dokładny test Fishera).

We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

Wyniki

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów nawilżenie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0100$). Nawilżenie w pomiarach 2, 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo ($p=0,0001$). Ponadto nawilżenie w pomiarze 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo ($p=0,0001$). Nawilżenie w końcowym pomiarze nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie w porównaniu do nawilżenia w pomiarze 3 ($p=0,8375$).

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów nawilżenie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$). Nawilżenie w pomiarach 2, 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo (pomiar 1 vs. pomiar 2, $p=0,0009$; pomiar 1 vs. pomiar 3, $p=0,0002$; pomiar 1 vs. pomiar 4, $p=0,0002$). Ponadto nawilżenie w pomiarze 4 istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego wyjściowo ($p=0,0002$). Nawilżenie w końcowym pomiarze istotnie wzrosło w porównaniu do nawilżenia zmierzonego w pomiarze 3 ($p=0,0069$). Nawilżenie w pomiarze 3 nie zmieniło się istotnie statystycznie w porównaniu do pomiaru końcowego ($p=0,5185$).

W grupie sono w czasie trwania zabiegów nawilżenie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,6433$).

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów wydzielanie sebum nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,2218$).

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów wydzielanie sebum zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0226$). Wydzielanie sebum w końcowym pomiarze istotnie wzrosło w porównaniu do wydzielania sebum zmierzonego wyjściowo ($p=0,0387$). Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ($p>0,05$).

W grupie sono w czasie trwania zabiegów wydzielanie sebum zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$). Wydzielanie sebum w pomiarach 3 i 4 istotnie wzrosło w porównaniu do wydzielanie sebum zmierzonego wyjściowo (pomiar 1 vs. pomiar 3, $p=0,0153$; pomiar 1 vs. pomiar 4, $p=0,0002$). Ponadto wydzielanie sebum w pomiarze 4 istotnie wzrosło w porównaniu do wydzielanie sebum zmierzonego wyjściowo ($p=0,0009$). Wydzielanie sebum w końcowym pomiarze nie zmieniło się istotnie statystycznie w porównaniu do wydzielanie sebum zmierzonego wyjściowo ($p=0,1668$). Wydzielanie sebum w pomiarze wyjściowym różniło się istotnie statystycznie w porównaniu do pomiaru 2 ($p=0,6461$) i pomiaru 3 ($p=0,2387$).

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów rumień, zaczerwienienie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0507$).

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów rumień, zaczerwienie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,0001$). Rumień, zaczerwienie w końcowym pomiarze istotnie zmalało w porównaniu do wartości wyjściowo ($p<0,05$). Ponadto rumień, zaczerwienie w końcowym pomiarze istotnie zmalało w porównaniu do pomiaru 2 ($p<0,05$). Dla pozostałych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian ($p>0,05$).

W grupie sono w czasie trwania zabiegów rumień, zaczerwienienie nie zmieniło się w sposób istotny statystycznie ($p=0,7380$).

W grupie 10% w czasie trwania zabiegów pigmentacja nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie ($p=0,8232$).

W grupie 40% w czasie trwania zabiegów pigmentacja nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie ($p=0,6833$).

W grupie sono w czasie trwania zabiegów pigmentacja nie zmieniła się w sposób istotny statystycznie ($p=0,9390$).

W grupie 10% ze wzrostem nawilżenia malało wydzielanie sebum w pomiarze 2 (współczynnik korelacji $-0,60$, $p=0,0180$), w pomiarze 3 (współczynnik korelacji $-0,56$, $p=0,0020$) oraz w pomiarze 4 (współczynnik korelacji $-0,50$, $p=0,0090$).

W grupie 40% ze wzrostem nawilżenia malało wydzielanie sebum w pomiarze 4 (współczynnik korelacji $-0,48$, $p=0,0200$). Dla pozostałych zależności nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji wieku probantek z zabiegiem, w którym wystąpiła największa poprawa.

Wnioski

Bardzo powierzchniowe peelingi chemiczne w istotny sposób wpływają na zmianę wybranych parametrów skóry.

Zastosowanie kwasu migdałowego i glukonolaktonu o niższym stężeniu i wyższym pH jest metodą najefektywniej wpływającą na poziom nawilżenia skóry.

AHA i PHA aplikowane metodą z wykorzystaniem ultradźwięków nie wpływają na: poziom nawilżenia, rumień ani pigmentację skóry

Kwas migdałowy stosowany w wysokim stężeniu i niskim pH istotnie wpływa na wzrost poziomu nawilżenia, wydzielania sebum oraz redukuje zaczerwienienia skóry

Najefektywniejsza procedura zabiegowa, z wykorzystaniem bardzo powierzchniowych peelingów chemicznych, prowadząca do ogólnej poprawy parametrów skóry powinna opierać się na serii 4 zabiegów wykonywanych w odstępach 7 dniowych.

Wybór najodpowiedniejszej procedury zabiegowej z wykorzystaniem kwas migdałowego stosowanego w różnych stężeniach, pH oraz metodach aplikacji nie jest zależny od wieku pacjentki.

8. Summary

Introduction

The skin is the largest organ in the human body. It simultaneously separates and connects the outside environment with the body internal parts. It maintains dozens of protective functions in the body. The skin regulates fluid and electrolyte balance, protects

the organs from excessive exposure to UV rays and regulates body temperature. Some skin parameters like its moisturization and sebum secretion play a vital role in the skin functioning and its barrier properties. Research shows that dry, dehydrated skin is a great discomfort for patients and ca. 15-20 % of them are affected by the phenomenon of dry skin. Water is the factor which provides proper skin functioning. Deprivation of the proper amount of water results in the faulty skin functioning, itchiness, roughness, excessive keratinisation and skin irritation. At first, the therapies aimed at increasing skin hydration were based mainly on sealing the epithelial barrier. Currently, it is

known that rehydration of the skin is a complex process, closely related with peeling and exfoliation.

Pigmentation disorders have always been a challenging dermatological issue. Hyperpigmentation changes are caused by the disturbance in the synthesis and arrangement of the natural skin pigment, i.e. the melanin. Melanin is produced in the melanocytes which are found in the stratum basale (basal layer, stratum germinativum), the deepest layer of the five layers of the epidermis. Numerous topical preparations which are applied on the skin do not bring about desired effects. A great aesthetic and dermatological problem of skin hyperpigmentation is also manifested by its increased vascular activity, known as erythema and teleangiectasia. Teleangiectasia, widened venules or capillaries (spider veins) are localised in the papillary dermis and they are visible though the epidermis as single vessels or a group of dilated vessels. These vessels are mostly found on the skin of the face and this place is anything but haphazard, as it is the skin of the face that is mostly exposed to the external environment factors. This constant exposure makes the skin of the face predisposed to the development of pathological conditions like dryness, pigmentation disorders and also increased vascular activity. In spite of many methods and formulations available, the choice of a proper procedure to effectively increase the skin moisturization level, improve the skin pigmentation and resolve the dry skin erythema can be difficult. Therefore research aimed at development of new, more efficient therapeutic methods without or few side effects and describing their influence on the skin parameters is an urgent necessity.

The fruit acids, *alphahydroxy acids* (AHA), belong to the group of superficial chemical peels, or the chemexfoliation agents. They occur naturally: in sugar cane, milk, almonds. Moreover, they can be synthesized in a chemical laboratory. Eugene Van Scott et al. were the first to describe exfoliation with fruit acids in the late 70s. Chemical peels involve controlled application of an agent to chemically exfoliate the superficial skin layer. As a result of the contact of an acid with the skin the desmosomal junctions within the skin are damaged thus the corneocytes adhesion becomes lesser. As a consequence of this process, stratum corneum temporarily decreases. After a series of peel sessions with AHA the epithelium is rebuilt and its previous thickness is restored. It was proved that the most effective peel is a type of a natural AHA acid, the mandelic acid (*2-Hydroxy-2-phenylacetic acid*) which is derived from the hydrolysis of an extract of bitter almonds (*Amygdalus Communis var Amara*), apricots and cherries. Due to the

fact that its molecule is large, the penetration into the skin is milder and more homogeneous, compared to other acids, including glycolic acid. It is deprived of the irritating properties, and mainly for this reason it can be applied in patients with sensitive, dry and dehydrated skin. It dissolves in ethyl and isopropyl alcohol, fats and water. It has got bacteriostatic and depigmentation properties. Gluconolactone belongs to the group of polyhydroxyacids (PHA) and their action is similar to that of AHA. They are a new generation acids with fewer skin-sensitising and irritant properties. Thus gluconolactone can be used for sensitive, dehydrated or problem skins with rosacea (adult acne), atopy or rosacea-like dermatitis.

Aims of the work

1. The assessment of the effect of AHA and PHA on the selected skin parameters.
2. Comparison of the influence on superficial chemical peels of variable concentrations and pH, applied manually via the hand-held ultrasound transducer on the degree of moisturization, sebum, rosacea and skin pigmentation.
3. Determining the most effective procedure and pH concentration of the superficial chemical peels, affecting moisturization, rosacea, pigmentation and sebum.
4. Determining the dependence between the age and type of AHA and PHA used.

Materials and methods

The study involved a cohort of 90 females. The purpose of selecting just females for this study was to avoid the influence of the sex variation on the results of the study. The subjects voluntarily consented to participate in the project and they signed an informed consent and a questionnaire before and after the completion of the project. Inclusion criteria were: sex – women only, skin condition: dry, dehydrated skin, with rosacea acne or disturbed pigmentation; whereas the exclusion criteria were: pregnancy, breastfeeding, broken epithelial continuity, hypersensitivity to any of the ingredients used in the formulations, both acute and chronic infections and contagious diseases: tuberculosis and herpes simplex, taking isotretinoin during past 6 months, epilepsy, emotional instability, surgical procedures in the facial region over past 6 months, the tendency to form keloids, skin conditions, including rosacea, atopic skin inflammation, contact dermatitis, sebaceous dermatitis, or having any electronic devices in the body,

like a pacemaker. The patients were randomly divided into 3 groups, 30 subjects in each group. The subjects from group 1 (10% Group) were applied 10% mandelic acid with 25% glucolactone of pH 4.0 via manual device. The subjects from group 2 (40% Group) were applied 40% mandelic acid of pH 1.5. The subjects from Group 3 (Sono Grup) were applied 10% mandelic acid with 25% glucolactone of pH 4.0 via ultrasounds (sonoforesis). The apparatus emitting ultrasounds of 1 MHz was used. The subjects received a series of 6 procedures, carried out at weekly intervals. Skin functional parameters were taken before the first procedure (Measurement 1), after 14 days (Measurement 2), 28 days (Measurement 3), after 42 days (Measurement 4).

All the measurements were aimed to assess the degree of achieved epithelial moisturization. The degree of epithelial moisturization was evaluated by means of Corneometer® MC900 - Courage + Khazaka Electronic GmbH (Köln/Germany). Rosacea and melanin were evaluated by means of Mexameter® MC900 - Courage + Khazaka Electronic GmbH (Köln/Germany).

All calculations have been carried out by means of Microsoft Excel spreadsheet and STATISTICA, StatSoft, Inc. ver. 12.0. statistical package (data analysis software system), 12.0. www.statsoft.com, 2014). Statistical significance between the groups (model of unrelated variables) was tested using significance test: t-Student (or when no *homogeneity of variance* occurred, the *Welch's t-test*, or unequal variances *t-test* was used) or the *Mann–Whitney U test*. In the model with two related variables model, t-Student or the Wilcoxon test was used for the purposes of comparison of the pair-wise repeated measurements. Pearson chi-square test was used for the qualitative variables (with the Yates correction for the number of cells less than 10, and Cochran's correction equation and Fischer exact test). All calculations were based on the significance p-value equal to 0.05.

Results

In 10% Group, the level of moisturization of the skin changed statistically significantly ($p=0,0100$). The moisturization in the measurements 2, 3 and 4 increased statistically significantly, compared to the initial measurement ($p=0.0001$). Moreover, the moisturization in the measurements 3 and 4 increased statistically significantly, as compared to the initial moisturization ($p=0.0001$). Moisturization in the final

measurement did not alter statistically significantly, comparing to the moisturization level as assessed in the measurement 3 ($p=0.8375$).

In the 40% Group, during the time of procedures, the moisturization altered significantly statistically ($p=0.0001$). Moisturization in the measurements 2, 3 and 4 increased significantly statistically, comparing to the initial measurement outcome (measurement 1 vs. measurement 2, $p=0.0009$; measurement 1 vs. measurement 3, $p=0.0002$; measurement 1 vs. measurement 4, $p=0.0002$). Moreover, the moisturization in the measurement 4 increased significantly, comparing to the initial measurement result ($p=0.0002$). The moisturization in the final measurement increased comparing to the moisturization level in the measurement 3 ($p=0.0069$). The moisturization in the measurement 3 did not differ statistically significantly in comparison to the final measurement ($p=0.5185$).

The moisturization in the sono Group tested during the procedures did not differ statistically significantly ($p=0.6433$).

As refers to the sebum secretion: in 10% Group it did not vary statistically significantly ($p=0.2218$).

In the 40% Group, during the procedures, the sebum secretion differed statistically significantly ($p=0.0226$). Sebum secretion in the final measurement increased, comparing to the sebum secretion measured during the final test ($p=0.0387$). All other results did not show a statistically significant difference ($p>0.05$).

Secretion of the sebum in the Sono Group tested during the procedures did differ statistically significantly ($p=0.0001$). The secretion of the sebum in measurements 3 and 4 increased statistically significantly compared to the initial sebum secretion level observed: (measurement 1 vs. measurement 3, $p=0.0153$; measurement 1 vs. measurement 4, $p=0.0002$). Moreover, the sebum secretion in measurement 4 increased statistically significantly compared to the initial sebum secretion level ($p=0.0009$). Sebum secretion in the final measurement did not differ significantly in comparison to sebum level measured in the initial test ($p=0.1668$). Sebum secretion in the initial measurement differed significantly, as compared to measurement 2 ($p=0.6461$) and measurement 3 ($p=0.2387$).

In the 10% Group, the tests performed during the procedures showed that rosacea, or facial reddening did not change statistically significantly ($p=0.0507$).

In the 40% Group both rosacea, and facial reddening differed significantly ($p=0.0001$). Rosacea, facial reddening decreased in the final measurement, comparing

to the values obtained in the initial tests ($p < 0.05$). Moreover, rosacea and facial reddening in the final measurement decreased in comparison to the measurement 2 ($p < 0.05$). In all other measurement results no statistically significant differences were detected ($p > 0.05$).

Rosacea and facial reddening in the Sono Group, checked during the procedures, did not show statistically significant differences ($p = 0.7380$).

In the 10% Group, no statistically significant pigmentation difference occurred ($p = 0.8232$).

Moreover, in the 40% Group, the pigmentation did not differ statistically significantly, either ($p = 0.6833$).

In the Sono Group, pigmentation did not differ statistically significantly during the procedure, either ($p = 0.9390$).

In the 10% Group, together with the increase of moisturization, sebum secretion was decreasing in the measurement 2 (correlation coefficient: -0.60 , $p = 0.0180$), in the measurement 3 (correlation coefficient: -0.56 , $p = 0.0020$) as well as in the measurement 4 (correlation coefficient -0.50 , $p = 0.0090$).

In the 40% Group, with the increase in the moisturization, sebum secretion decreased in the measurement 4 (correlation coefficient -0.48 , $p = 0.0200$). For all dependencies no statistically significant correlations were determined.

No statistically significant correlations were found to exist between the age of the subject who was undergoing the procedures and the best results obtained. Therefore, the study inclusion criterion which involved the age of the subjects was found to be irrelevant.

Results

1. Superficial chemical peels significantly alter the selected skin chemical parameters.
2. The use of mandelic acid and gluconolactone low concentration of higher pH constitutes the most effective method aimed to increase the skin moisturization level.
3. AHA and PHA which are applied via the method with ultrasounds do not affect the skin moisturization level, rosacea or skin pigmentation.

4. Mandelic acid used in high concentration and of low pH leads to the increase in the moisturization level, sebum secretion and reduction in skin reddening.
5. The most effective procedure, based on the use of superficial chemical peels, and ultimately leading to a general enhancement of the skin parameters proved to be the one involving a series of 4 procedures carried out in 7-day intervals.
6. The successful selection of the most appropriate method of procedure (MOD) involving mandelic acid of different concentrations, pH and various application methods did not depend on the subject's age, therefore it is no age-specific.

9. Piśmiennictwo

- [1] Łubkowska Z, Grobelna B., Maćkiewicz B. The role of active ingrediens in the process of skin aging. *Wiadomości Chem* 2010; 64: 1053–1071.
- [2] Kaur P., Li A., Redvers, R., Bertoncetto I. Keratinocyte stem cell assays: an evolving science. *J. Investig. Dermatology Symp Proc* 2004; 9(3): 238–247.
- [3] Segre I. Complex redundancy to build a simple epidermal permeability barrier. *Curr. Opin. Cell Biol* 2003; 15(6): 776–782.
- [4] Mihm MC. Jr, Soter NA., Dvorak HF., Austen KF. The structue of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J. Invest. Dermatol* 1976; 67(3): 305–312.
- [5] Rawlings AV. Skin waxes: their composition, properties, structures and biological significance w *Waxes: Chemistry, Molecular Biology and Functions*. The Oily Press, Dundee 1995; 221–256.
- [6] Rawlings AV., Harding C, Moisturization and skin barrier function. *Dermatol. Ther.*2004; 17: 43–48.
- [7] Dykes P. Surfactants and the skin. *Int. J. Cosmet. Sci* 1998; 20: 53–61.
- [8] Menon G. New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv. Drug Deliv. Rev* 2002;54: S3–S17.
- [9] Rewerska B., Sianos G., Kowalik J. Bedsores-pathophysiology, prevention and treatment. *J. Public Heal. Nursking Med. Rescure* 2011; 2: 14–19.
- [10] Staniszewska M., Słucznanowska - Głąbowska S. Komórki macierzyste naskórka i ich znaczenie w procesach odnowy. *Dermatologia Klin* 2008;10(2): 100–104.
- [11] Drukała J., Majka M., Ratajczak M. Postępy w metodach izolacji i namnażania komórek macierzystych naskórka ludzkiego. *Post. Biol. Komórki* 2003; 30: 37–48.

- [12] Rodziewicz A., Łaba W. Keratyny i ich biodegradacja. *Biotechnologia* 2006; 73(2): 130–147.
- [13] Słońska A, Polowy R., Golke A., Cymerys J. Rola białek motorycznych cytoszkieletu w zakażeniu wirusowym. *Postępy Hig. Med. Dośw* 2012; 66: 810–817.
- [14] Śniegórska D., Kowalewski C., Wertheim-Tysarowska K. Struktura molekularna bariery naskórkowej i jej zaburzenia w wybranych chorobach z grupy rybiej łuski. *Postępy Biochem.* 2016; 62: 36–45.
- [15] Ciupińska M., Eris I., Frydrych A., Glińska O. Budowa i biologia skóry w *Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012; 27–35.
- [16] Blanpain C., Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol* 2006; 22: 339–373.
- [17] Morasso ML., Tomic-Canic M. Epidermal stem cells: the cradle of epidermal determination, differentiation and wound healing. *Biol. Cell* 2005; 97(3): 173–183.
- [18] Matolsky A., Downes A., Sweeney T. A study of the cornified epithelium of human skin. *J Invest Dermatol* 1968; 50: 19–26.
- [19] Odland GF. Structure of the skin w *Biochemistry and Physiology of the Skin*, Oxford Uni., L. A. Goldsmith, New York/Oxford 1983; 3–63.
- [20] Brenner M., Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem. Photo-biol* 2008; 84: 539–549.
- [21] Rok J., Otręba M., Buszman E., Wrześniok D. Melanina – z melanocyту do keratynocyту, czyli jak przebiega transport melaniny w skórze *Ann. Acad. Medicae Silesiensis* 2012; 1: 60–66.
- [22] Liu F., Singh A., Yang Z., Garcia A., Kong Y., Meyskens FL Jr. MiTF links Erk1/2 kinase and p21 CIP1/WAF1 activation after UVC radiation in normal human melanocytes and melanoma cells *Mol. Cancer* 2010; 9: 1–12.
- [23] Stępień K. Udział melanocytów w ochronie przed stresem fotooksydacyjnym. *Post. Bioch* 2010; 56, 290–295.
- [24] Ito S., Wakamatsu K. Chemistry of mixed melanogenesis – pivotal roles of dopaquinone,” *Photochem. Photobiol* 2008; 84(3): 582–592.
- [25] Martini M. Zabarwienie skóry i produkty przeciwsłoneczne w *Kosmetologia i farmakologia skóry*, Placek W., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007; 157–163.
- [26] Raposo G., Marks MS. The dark side of lysosome-related organelles: specialization of the endocytic pathway for melanosome biogenesis. *Traffic* 2002; 3: 237–248.
- [27] Hirobe T. How are proliferation and differentiation of melanocytes regulated? *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 462–478.
- [28] Schallreuter KU., Kothari S., Chavan B. Regulation of melanogenesis – controversies and new concepts. *Exp. Dermatol* 2008; 17: 395–404.
- [29] Chang TS. An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci* 2009; 10: 2440–2475.
- [30] Slominski A., Zmijewski MA., Pawelek J. L-tyrosine and L-dihydroxyphenylalanine as

- hormone-like regulators of melanocyte functions. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 25(1): 14–27.
- [31] Yamaguchi Y., Brenner M., Hearing VJ. The regulation of skin pigmentation. *J. Biol. Chem* 2007; 282: 27557–27561.
- [32] Kadekaro AL., Kavanagh RJ., Wakamatsu K., Ito S., Pipitone MA., Abdel-Malek ZA. Cutaneous photobiology. The melanocyte vs the sun: Who will win the final round? *Pigment Cell Res* 2003; 16: 434–447.
- [33] Hearing VJ. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatolog Sci* 2005; 37: 3–14.
- [34] Singh S.K., Nizard C., Kurfurst R., Bonte F., Schnebert S., Tobin DJ. The silver locus product (Silv/gp100/Pmel17) as a new tool for the analysis of melanosome transfer in human melanocyte-keratinocyte co-culture. *Exp. Dermatol.* 2008;17: 418–426.
- [35] Santiago-Walker A., Li L., Haass NK., Herlyn M. Melanocytes: from morphology to application. *Ski. Pharmacol. Physiol* 2009; 22: 114–121.
- [36] Tolleson WH. Human melanocyte biology, toxicology, and pathology. *J. Env. Sci. Heal.* 2005; 23: 105–161.
- [37] García-Borrón JC., Sánchez-Laorden BL. Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2005; 18(6): 393–410.
- [38] Slominski A, Tobin DJ., Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* 2004; 84: 1155–1228.
- [39] Plonka PM., Passeron T., Brenner M., Tobin DJ., Shibahara S. i wsp. What are melanocytes really doing all day long?,” *Exp. Dermatol* 2009; 18: 799–819.
- [40] Schallreuter KU., Kothari S., Chavan B., Spencer JD. Regulation of melanogenesis - controversies and new concepts,” *Exp. Dermatol* 2007; 17: 395–404.
- [41] Galus R., Zandecki Ł., Sajjad E., Józwiak J., Włodarski K. Czynniki modulujące melanogenezę oraz metody identyfikacji zaburzeń barwnikowych *Pol. Merk. Lek* 2008;25: 188–191.
- [42] Jethon J, Szabela MA, Migaj M., Woloniewicz B. Zastosowanie własnych keratynocytów w leczeniu ran ziarninujących oraz ran po pobraniu przeszczepów skóry. *Nauk Med.* 2005; 2(3): 188-191.
- [43] Wojciechowska M., Napiórkowska K. Znaczenie bariery naskórkowej w patofizjologii wyprysku kontaktowego,” *Pol J Cosmetol* 2012; 15(2): 66–70.
- [44] Bowser PA., White RJ. Isolation, barrier properties and lipid analysis of the stratum corneum,” *Br. J. Dermatol* 1985; 112(1): 1–14.
- [45] Candi E, Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin,” *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 328–340.
- [46] Goldstein AM, Abramovitis W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair. *Int J Dermatol* 2003; 42: 256–259.
- [47] Baroni A, Buommino E, Gregorio VD., Ruocco E., Ruocco V. i wsp. Structure and function of the epidermis related to barrier properties,” *Clin Dermatol* 2012; 30: 257–262.

- [48] Reichert U., Michel S., Schmidt R. The cornified envelope: a key structure of terminally differentiating keratinocytes w *Molecular biology of the skin: The keratinocyte*. Academic Press,Inc 1993: 107-150.
- [49] Marekov LN., Steinert PM. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem* 1998; 273(28): 17763–17770.
- [50] Nemes Z, Marekov LN, Fésüs L., Steinert PM. A novel function for transglutaminase 1: attachment of long-chain omega-hydroxyceramides to involucrin by ester bond formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8402–8407.
- [51] Haftek M., Simon M., Kanitakis J., Marechal S., Claudy A. i wsp. Expression of corneodesmosin in the granular layer and stratum corneum of normal and diseased epidermis. *Br. J. Dermatol* 1997; 137: 864–73.
- [52] Chapman SJ., Walsh A. Desmosomes, corneosomes and desquamation. An ultrastructural study of adult pig epidermis. *Arch. Dermatol. Res* 1990; 282(5): 304-310.
- [53] Skerrow CJ., Clelland DG., Skerrow D. Changes to desmosomal antigens and lectin-binding sites during differentiation in normal epidermis: a quantitative ultrastructural study. *J. Cell Sci* 1989; 92: 667–677.
- [54] Kezic S., Kammeyer A., Calkoen F., Fluhr JW., Bos JD. Natural moisturizing factor components in the stratum corneum as biomarkers of filaggrin genotype: evaluation of minimally invasive methods. *Br. J. Dermatol* 2009; 161: 1098–1104.
- [55] Tabachnick J., Labadie JH. Studies on the biochemistry of epidermis, IV The free amino acids, ammonia, urea and pyrrolidone carboxylic acid content of conventional and germ free albino guinea pig epidermis. *J Invest. Dermatol* 1970; 54: 24–31.
- [56] Blank HJ. Factors which influence the water content of the stratum corneum.. *J. Invest. Dermatol* 1952;18(6): 433–440.
- [57] Visscher MO., Tolia GT., Wickett RR., Hoath SB. Effect of soaking and natural moisturizing factor on stratum corneum water-handling properties. *J. Cosmet. Sci* 2003;54: 289–300.
- [58] Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res* 2007; 48: 2531–2546.
- [59] Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin *Acta Derm. Venereol* 2000; 208: 7–11.
- [60] Bouwstra JA, Honeywell-Nguyen PL, Gooris GS., Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Prog Lipid Res* 2003; 42: 1–36.
- [61] Madison KC. Barrier function of the skin: ‘la raison d’etre’ of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 231–241.
- [62] Feingold KR, Man MQ., Menon GK., Cho SS., Brown BE. i wsp. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 1738–1745.
- [63] Oren A, Ganz T, Liu L., Meerloo T. In human epidermis, beta-defensin 2 is packaged in lamellar bodies. *Exp Mol Pathol* 2003; 74(2): 180–182.
- [64] Braff MH, Nardo AD., Gallo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 394–400.
- [65] Egelrud T. Desuamation w *Dry skin and moisturizers: chemistry and function*. CRC

Press, Florida 2000; 109–115.

- [66] Guerrin M., Simon M., Montézin M., Haftek M., Vincent C. i wsp. Expression cloning of human corneodesmosin proves its identity with the product of the S gene and allows improved characterization of its processing during keratinocyte differentiation. *J. Biol. Chem* 1998; 273(35): 22640–22647.
- [67] Elias PM, Williams ML, Crumrine D., Schmuth M. *Ichthyoses. Curr Probl Dermatol* 2010; 39: 1-29.
- [68] Nemes Z., Steinert PM. Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp Mol Med.* 1999; 31: 5–19.
- [69] Postrzech K., Welz K., Kopyra J, Reich A. Evaluation of the impact of ultraviolet B radiation on the epidermal barrier. *Dermatology Rev* 2010; 97: 185–190.
- [70] Goldstein AM., Abramovits W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair. *Int. Soc. Dermatology* 2003; 42: 256–259.
- [71] Geilen CG., Wieder T., Orfanos CE. Ceramide signalling: regulatory role in cell proliferation, differentiation and apoptosis in human epidermis. *Arch. Dermatological Res* 1997; 289: 559–566.
- [72] Holleran WM., Man MQ., Gao WN., Menon GK., Elias PM. Sphingolipids are required for mammalian epidermal barrier function. Inhibition of sphingolipid synthesis delays barrier recovery after acute perturbation.. *J Clin Invest* 1991; 88: 1338–1345.
- [73] Mao-Qiang M, Elias PM., Feingold KR. Fatty acids are required for epidermal permeability barrier function. *J Clin Invest* 1993; 92: 791–798.
- [74] Grubauer G., Feingold KR., Elias PM. Relationship of epidermal lipogenesis to cutaneous barrier function. *J. Lipid Res* 1987; 28: 746–752.
- [75] Verdier-Sévrain S., F. Bonté. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J. Cosmet. Dermatol* 2007;6: 75–82.
- [76] Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur. J. dermatology* 2002; 12: 390–401.
- [77] Zawiaślak B., Marchlweicz M., Świder - Al-Amawi M., Wenda - Różewicka L., Wiszniewska B. Skóra i jej udział w syntezie hormonów steroidowych. *Postępy Biol. Komórki* 2010; 37: 783–793.
- [78] Zegarska B., Woźniak M. Wpływ estrogenu na zmiany zachodząc w skórze. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 4:233–238.
- [79] Brincat MP, Muscat Baron Y., Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8(2): 110–123.
- [80] Silver FH., Siperko LM., Seehra GP. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. *Ski. Res. Technol* 2003; 9(1)2–23.
- [81] Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology* 2002; 9: 117–125.
- [82] Chen YQ, Mauviel A, Ryynanen J., Sollberg S., Uitto J. Type VII collagen gene expression by human skin fibroblasts and keratinocytes in culture: influence of donor age and cytokine responses,” *J Invest Dermatol* 1994; 2: 205–209.

- [83] Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM., Kohen IK. Hyaluronic acid modulates proliferation, collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix* 1993; 6: 441–446.
- [84] Longas MO, Burden JD, Lesniak J., Booth RM, McPencow JA. i wsp. Hyaluronic acid N-deacetylase assay in whole skin. *Biomacromolecules* 2003; 4: 189–192.
- [85] Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin. Dermatol* 2004; 22(5): 360–366.
- [86] Zouboulis CC. Sebaceous gland in human skin--the fantastic future of a skin appendage *J. Invest. Dermatol* 2003; 120(6) xiv–xv.
- [87] Packer L., Weber SU., Thiele JJ. Sebaceous gland secretion is a major physiologic route of vitamin E delivery to skin. *J. Invest. Dermatol* 1999; 113(6)1006–1010.
- [88] Fluhr JW., Mao-Qiang M., Brown BE., Wertz PW., Crumrine D. i wsp. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J. Invest. Dermatol* 2003; 120(5) 728–737.
- [89] Ge, L., Gordon JS., Hsuan C., Stenn K., Prouty SM. Identification of the Δ -6 desaturase of human sebaceous glands: expression and enzyme activity. *J. Invest. Dermatol* 2003; 120(5): 707–714.
- [90] Shuster S. Biological purpose of acne. *Lancet* 1976; 307(7973): 1328–1329.
- [91] Hello M. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin *Eur. J. dermatology* 2002; 12(4): 390–399.
- [92] Egelrud T.,Lundstrom A. A chymotrypsin-like proteinase that may be involved in desquamation in plantar stratum corneum.. *Arch. Dermatol. Res* 1991; 283(2)108–112.
- [93] Hansson L., Strömqvist M., Bäckman A., Wallbrandt P., Carlstein A.i wsp. Cloning, expression, and characterization of stratum corneum chymotryptic enzyme. A skin-specific human serine proteinase.. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(30)19420–19426.
- [94] Suzuki Y., Nomura J., Hori J., Koyama J., Takahashi M. i wsp. Detection and characterization of endogenous protease associated with desquamation of stratum corneum. *Archives of dermatological research* 1993; 285(6): 372–377.
- [95] Egelrud T. Purification and preliminary characterization of stratum corneum chymotryptic enzyme: a proteinase that may be involved in desquamation. *J. Invest. Dermatol* 1993; 101(2): 200–204.
- [96] Rawlings A.,Sabin R, Harding C., Watkinson A., Banks J. The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch. Dermatol. Res* 1995; 287: 457–464.
- [97] Bartolone J, Doughty D., Egelrud T. A noninvasive approach for assessing corneocyte cohesion: immunocytochemical detection of Dsg 1. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 596–597.
- [98] Verdier-Sévrain S., Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms,” *J. Cosmet. Dermatol* 2007; 6: 75–82.
- [99] Warner RR, Myers MC., Taylor DA. Electron probe analysis of human skin: determination of the water concentration profile. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 218–224.

- [100] Caspers PJ, Lucassen GW. Combined in vivo confocal Raman spectroscopy and confocal microscopy of human skin. *Biophys J* 2003; 85: 572–580.
- [101] Zak I. Proteoglikany: struktura i biosynteza. *Postępy Biol. Komórki* 1995; 22(3): 317–341.
- [102] Sufleta A., Mazur-Zielińska H. Glikozaminoglikany–budowa, właściwości biochemiczne i znaczenie kliniczne. *Ann. Acad. Medicae Silesiensis* 2010; 64: 64–68.
- [103] Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 9–44.
- [104] Guenther L., Lynde CW., Andriessen A. Pathway to dry skin prevention and treatment. *J. Cutan. Med. Surg* 2011; 16(1)23–31.
- [105] Nowicki R., Barańska-Rybak W. Shark liver oil as a supporting therapy in atopic dermatitis. *Pol. Merkur. Lek* 2007; XXII,: 312–313.
- [106] Randazzo SD, Dinotta F. Dry skin: Pathophysiology and treatment *J. Appl. Cosmetol* 1993; 11: 121–126.
- [107] Korinko A., Yurick A. Maintaining skin integrity during radiation therapy. *Am. J. Nurs* 1997; 97: 40–44.
- [108] Wojnowska D., Chodorowska G. Sucha skóra – patogeneza, klinika, leczenie. *Post. Dermatol. Alergo* 2003; 20: 98–105.
- [109] Czarnecka A., Tymicka J. Rosacea-clinical variants and treatment. *Post Dermatol Alergol* 2005; 3(22): 156–160.
- [110] Górkiewicz-Petkow A., Kałużna L. Preroseacea—patogeneza i leczenie. *Dermatologia Estet* 2001; 3: 252–257.
- [111] Izikson L., English JC., Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol* 2006; 55(2): 193–208.
- [112] Greaves MW., Burova EP. Flushing: causes, investigation and clinical consequences. *J Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 1997; 8: 91–100.
- [113] Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005; 210: 100–108.
- [114] Sielska H., Seneczko M. Rosacea – atypical forms. *Post Dermatol Alergol* 2003; 3: 374–379.
- [115] Tunzi M., Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *Am. Fam. Physician* 2007; 75: 211–218.
- [116] Victor FC, Gelber J., Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 97–102.
- [117] Kubiak M., Rotsztejn H. Wpływ zmian hormonalnych u kobiet na występowanie zaburzeń pigmentacji skóry. *Przegląd Menopauzalny* 2012; 3: 228–232.
- [118] Serafi M., Rosińska-Borkowska D. Wpływ promieniowania słonecznego na skórę dzieci i sposoby ochrony przed jego szkodliwym działaniem. *Nowa Pediatr* 2002; 1: 26–30.
- [119] Kapuścińska A. Zastosowanie kwasów organicznych w terapii trądziku i przebarwień skóry. *Postep. Hig Med Dosw* 2015; 69: 374–383.
- [120] Braun Falco O., Plewig O., Wolff HH. Zaburzenia barwnikowe spowodowane

- nieprawidłową melanogenezą w *Dermatologia*, Czelej sp. z o.o., Lublin 2010; 981–1008.
- [121] Fischer TC., Perosino E., Poli F., Viera MS., Dreno B. Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol* 2010; 24(3):281–292.
- [122] Eller JJ., Wolff S. Skin peeling and scarification: in the treatment of pitted scars, pigmentations and certain facial blemishes. *J. Am. Med. Assoc* 1941; 116(10): 934–938, 1941.
- [123] Herbig K., Trussler AP., Khosla RK., Rohrich RJ. Combination Jessner's solution and trichloroacetic acid chemical peel: Technique and outcomes. *Plast. Reconstr. Surg* 2009; 124: 955–964.
- [124] Baker TJ. Chemical face peeling and rhytidectomy: A Combined Approach for Facial Rejuvenation. *Plast. Reconstr. Surg* 1962; 29(2): 199–207.
- [125] Brody HJ, Monheit GD., Ressenik SS., Alt TH. A history of chemical peeling. *Dermatologic Surg* 2000; 26: 405–409.
- [126] Atkins PW., Paula JD., Najbar J., Jamroz D., Kowal J. Kwasy i zasady w Chemia fizyczna, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2001; 201–229.
- [127] J. McMurry. Wiązania spolaryzowane; kwasy i zasady w *Chemia organiczna*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003; 39-72.
- [128] Green BA., Van Scott EJ, Ruey JY. Clinical Uses of Hydroxyacids w *Cosmetic dermatology: products and procedures*, Wiley & Sons, 2015; 346–355.
- [129] Olszański R. Reakcje niepożądane po średniogłębokich peelingach. *Dermatol Estet* 2014; 16: 41–45.
- [130] Wołosik K., Knaś M., Waciewicz M., Dmuchowska P. Skuteczność terapii skojarzonej w redukcji blizn potrądzikowych–opis przypadków. *Dermatology Rev. Dermatologiczny*. 2013; 100(2): 102–109.
- [131] Marczyk B., Mucha P., Rotsztein H. Effect of chemical peelings the most often used in acne vulgaris. *Clin. Dermatology* 2012; 14(4): 183–187.
- [132] Kneeder JA., Sky SS., Sexton LR. Understanding alpha-hydroxy acids. *Dermatology nursing/Dermatology Nurses' Assoc* 1998; 10(4): 247–54.
- [133] Rubin MG. Peelingi chemiczne w *Dermatologia kosmetyczna*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009; 105–131.
- [134] Szmigiel B., Żyłańczyk-Duda E., Lochyński S. Hydroksykwasy- budowa, działanie i zastosowanie w kosmetologii i dermatologii. *Pol J Cosmetol* 2014; 17(2): 127–133.
- [135] Jin L., Hao P., Dong S, Bian Y., Yu X. Antifeedant and Insecticidal Effects of Mandelic Acid on the Brown Planthopper *Nilaparvata lugens* Stål. *Zeitschrift für Naturforsch. C*. 2011; 66: 499–506, 2011.
- [136] Nowicka D., Ciszek A., Migasiewicz A. Wpływ wybranych alfa-hydroksykwasów (AHA) na funkcje bariery ochronnej naskórka. *Dermatologia Estet* 2014; 6(95): 301–305, 2014.
- [137] Taylor MB. Summary of mandelic acid for the improvement of skin conditions. *Cosmet Dermatol* 1999; 12: 26–28.

- [138] Kozłowska U. Chemical peels w *Cosmetology Nursing and Medical*. Wydawnictwo Medyczne PZWL, Warszawa 2010; 245–253.
- [139] Kania J., Pierzchała E. Zastosowanie peelingu migdałowego w leczeniu nadmiernego łojotoku i trądziku pospolitego skóry twarzy. *Dermatologia Estet.* 2009; 4(63): 319–324.
- [140] Serafin M. Peels - Acne and acne scars - recommended protocols. *Dermatology Cosmetol 2010*; 5:79–80, 2010.
- [141] Bergfeld WF., Remzi BK., Green, B., Patel P., Ravas R. An evaluation of the gluconolactone sensitive skin care products. w *56th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology.*, 1998.
- [142] Bernstein EF., Brown DB., Schwartz MD., Kaidbey K., Ksenzenko SM. The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. *Dermatologic Surg* 2004; 30: 189–196.
- [143] Green BA., Edison BL., Wildnauer RH., Sigler MR. Lactobionic acid and gluconolactone: PHAs for photoaged skin. *Cosmet Dermatol* 2001; 14: 24–8.
- [144] Rizer RL., Turcotte AL., Edison B., Outwater S., Trookman NS. i wsp. An evaluation of the tolerance profile of a complete line of gluconolactone-containing skin care formulations in atopic individuals. *Ski. Aging* 2001; 9(9): 18–21.
- [145] Kapuścińska A., Nowak I. Use of organic acids in acne and skin discolorations therapy. *Postepy Hig. Med. Dosw* 2015; 69: 374–383.
- [146] Feliczak-Guzik A., Jagodzińska K., Nowak I. The role of hydroxy acids in cosmetic. *Pol J Cosmetol* 2013; 16: 85–92.
- [147] Van Scott EJ., Yu RJ. Control of keratinization with alpha-hydroxy acids and related compounds. I. Topical treatment of ichthyotic disorders. *Arch Dermatol* 1974; 110: 586–90.
- [148] Van Scott EJ., Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J. Am. Acad. Dermatol* 1984; 11: 867–879.
- [149] Bernstein EF., Uitto J. Connective tissue alterations in photoaged skin and the effects of alpha hydroxy acids. *J Geriatr Dermatol* 1995; 3: 7–18.
- [150] Coderch L., López O., de la Maza A., Parra JL. Ceramides and skin function. *Am. J. Clin. Dermatol* 2003; 4: 107–129.
- [151] Mizutani Y, Mitsutake S., Tsuji K., Kihara A., Igarashi Y. Ceramide biosynthesis in keratinocyte and its role in skin function. *Biochimie* 2009; 91: 784–790, 2009.
- [152] Choi MJ., Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am. J. Clin. Dermatol* 2005;6: 215–223.
- [153] Trzandel - Budźko E., Kaszuba A. Peelingi chemiczne - definicja, rodzaje, wskazania kliniczne, powikłania w *Dermatologia dla kosmetologów*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010; 271–276.
- [154] Monheit GD. Chemical peels. *Curr. Probl. Dermatol* 2001; 13(2): 65–79.
- [155] Van Scott EJ., Ditre CM., Ruey JY. Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clin. Dermatol* 1996; 14: 217–226.
- [156] Pihut M., Kazana P., Wiśniewska G. The evaluation of efficacy of sonophoresis in the

- treatment of temporo-mandibular joint dysfunction. *Prosthetics* 2011; 61(2): 91–97.
- [157] Miłowska K. Ultradźwięki–mechanizmy działania i zastosowanie w terapii sonodynamicznej. *Postep. Hig Med Dosw* 2007; 61: 338–349.
- [158] Mika T., Kasprzak W. Ultradźwięki w *Fizykoterapia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015: 350–373.
- [159] Łukowicz M., Pawlak A., Pawlikowski J., Szymańska, Dzierżanowski J. Zastosowanie fonoforezy z heparyną w postaci żelu w leczeniu chorób narządu ruchu i urazów sportowych–doniesienie wstępne. *Med. Biological Sci*2009; 23: 81–86.
- [160] Wilson JK., Sevier TL. A review of treatment for carpal tunnel syndrome. *Disabil. Rehabil* 2003; 25: 113–119.
- [161] Fellingner K., Schmidt J. *Klinik and Therapies des Chronischen Gelenkreumatismus*, Austria 1954.
- [162] Merino G, Kalia YN, Guy RH. Ultrasound-enhanced transdermal transport. *J. Pharm. Sci* 2003; 92(6):1125–1137.
- [163] Bommaman D., Menon GK., Okuyama H., Elias PM., Guy RH. Sonophoresis. II. Examination of the mechanism (s) of ultrasound-enhanced transdermal drug delivery. *Pharm. Res* 1992; 9(8): 1043–1047.
- [164] Był NN. The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonophoresis. *Phys. Ther* 1995; 75(6): 539–553.
- [165] Mitragotri S., Blankschtein D., Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science (80-.)* 1995; 269(5225): 850–853.
- [166] Tezel A., Mitragotri S. Interactions of inertial cavitation bubbles with stratum corneum lipid bilayers during low-frequency sonophoresis. *Biophys. J* 2003; 85(6): 3502–3512.
- [167] Feril LB., Kondo T. Biological effects of low intensity ultrasound: the mechanism involved, and its implications on therapy and on biosafety of ultrasound. *J. Radiat. Res* 2004; 45(4): 479–489.
- [168] Harding CR., Watkinson A. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. *Int. J. Cosmet. Sci* 2000; 22: 21–52.
- [169] Blank IH. Factors Which Influence the Water Content of the Stratum Corneum. *J. Invest. Dermatol* 1952; 18: 433–440.
- [170] Van Scott EJ., Ruey JY. Control of keratinization with α -hydroxy acids and related compounds. *Arch Dermatol* 1974; 110: 586–90.
- [171] Green BA., Briden ME. Cosmeceuticals w *Procedures in Cosmetic Dermatology*, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009; 209–215.
- [172] Proksch E., Lachapelle J. The management of dry skin with topical emollients–recent perspectives. *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft* 2005; 3(10); 768–774.
- [173] Van Scott EY., Ruey J. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J. Am. Acad. Dermatol* 1984; 11(5): 867–879.
- [174] Clark E., Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. *Clin. Dermatol* 2008; 26(2): 209–218.

- [175] Wang X. A theory for the mechanism of action of the α -hydroxy acids applied to the skin. *Med. Hypotheses* 1999; 53(5): 380–382.
- [176] Draelos Z. Topical agents used in association with cosmetic surgery. *Semin. Cutan. Med. Surgery* 1999; 18(2): 112–118.
- [177] Grossman K., Matarasso S. The science of skin care. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 10: 292–296.
- [178] Clark R. Biology of dermal wound repair. *Dermatol. Clin* 1993; 11(4): 647–666.
- [179] Burd DAR., Ritz M, Regauer S., Longaker MT., Siebert JW. i wsp. Hyaluronan and wound healing: a new perspective. *Br. J. Plast. Surg* 1991; 44(8): 579–584.
- [180] Carrino DA., Sorrell J., Caplan A. Age-related changes in the proteoglycans of human skin. *Arch. Biochem. Biophys* 2000; 373(1): 91–101.
- [181] Bernstein E. Underbill C. Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin. *Dermatologic Surg* 1997; 23(8): 689–694.
- [182] Ditre CM, Griffin TD., Murphy GF., Sueki H., Telegan B. Effects of α -hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Derm* 1996; 34: 187–95.
- [183] Kablik J., Monheit GD., Yu L., Chang G., Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers *Dermatologic Surg* 2009; 35: 302–312.
- [184] Callan P., Goodman GJ., Carlisle I., Liev S., Muzikants P. Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol* 2013; 6: 81–89.
- [185] Goodman GJ., Bekhor P., Rich M., Rosen RH. Halstead MB. i wsp. A comparison of the efficacy, safety, and longevity of two different hyaluronic acid dermal fillers in the treatment of severe nasolabial folds: a multicenter, prospective, randomized, controlled, single-blind, within-subject study. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol* 2011; 4: 197–205.
- [186] Czajkowska D. Hyaluronic acid-characterization, synthesis and application. *Biotechnol. Food Sci.* 2011;75(2): 55–70.
- [187] Szmigiel B., Zymańczyk-Duda E., Lochyński S. Hydroxyacids - structure, activity and application in cosmetology and dermatology. *Pol J Cosmetol* 2014; 17(2): 127–133.
- [188] Van Scott EJ., Yu R. Alpha hydroxy acids: therapeutic potentials. *Can J Dermatol* 1989;1(5): 108–112.
- [189] Palacz A. Ocena skuteczności peelingu na bazie kwasu mlekowego i migdałowego. *Kosmetologia Estetyczna* 2014; 3(3): 169–175.
- [190] Loden M., Maibach HI. Epidermal composition w *Dry skin and moisturizers: chemistry and function*, CRC Press LLC, 2000; 13–26.
- [191] Rawlings AV, Hope J., Rogers J., Mayo AM., Scott IR. Mechanism of desquamation: new insights into dry flaky skin conditions w *Proceed 17th IFSCC* 1992; 865–880.
- [192] Bem B. Rola wyższych kwasów tłuszczowych w fizjologii skóry. *Pol J Cosmeto* 2003; 2: 93–101, 2003.
- [193] Marks R., Lawson A., Nicholls S. Age-related changes in stratum corneum, structure and

- function. *Strat. Corneum* 1983; 175–180.
- [194] Rawlings AV., Davies A., Carlomusto M., Pillai S., Zhang K. i wsp. 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.
- [195] Green BA., Ruey JY., Van Scott EJ. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin. Dermatol* 2009; 27(5): 495–501.
- [196] Bissett D. Common cosmeceuticals. *Clin. Dermatol* 2009; 27(5): 435–445.
- [197] Loden M., Maibach HI. Effect of moisturizing products on the structure of lipids in the outer stratum corneum of humans w *Dry Skin and Moisturizers: chemistry and function*, CRC Press LLC, 2000; 349–369.
- [198] Berry N., Charmeil C., Goujon C., Silvy A., Girard P. i wsp. A clinical, biometrological and ultrastructural study of xerotic skin. *Int. J. Cosmet. Sci* 1999; 21(4): 241–252.
- [199] Dahl M., Dahl A. 12% lactate lotion for the treatment of xerosis: a double-blind clinical evaluation. *Arch. Dermatol* 1983; 119(1): 27–30.
- [200] Chlebus E., Serafin M. The chemical peels yesterday and today – actual state of knowledge about chemoexfoliation (1). *Dermatologia Estet* 2015; 17(2): 102–107.
- [201] Berardesca E., Distanto F. Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *Br. J. Dermatol* 1997; 137(6): 934–938.
- [202] Moncrieff G., Cork M., Lawton S., Kokiet S., Daly C. i wsp. Use of emollients in dry-skin conditions: Consensus statement *Clin. Exp. Dermatol* 2013; 38(3): 321–328.
- [203] Wolf R., Parish LC. Barrier-repair prescription moisturizers: do we really need them? Facts and controversies. *Clin. Dermatol* 2013; 31(6): 787–791.
- [204] Bernstein EF, Green BA, Edison BL. Poly hydroxy acids (PHAs): clinical uses for the next generation of hydroxy acids. *Ski. Aging* 2001; 9: 4–11.
- [205] Edison BL. Green BA, Wildnauer RH., Sigler ML. A polyhydroxy acid skin care regimen provides antiaging effects comparable to an alpha-hydroxy acid regimen. *Cutis* 2004; 73: 14–17.
- [206] Mitragotri S., Kost J. Low-frequency sonophoresis: a review. *Advanced drug delivery reviews* 2004; 56: 589–601.
- [207] Nowicki A. Terapeutyczne zastosowanie ultradźwięków. *Ultrasonografia* 2008; 8(34): 9-17.
- [208] Mitragotri S. Effect of bilayer disruption on transdermal transport of low-molecular weight hydrophobic solutes. *Pharm. Res* 2001; 18(7): 1018–1023.
- [209] Mańkowska A., Kasprzak W. Sonoforeza jako transdermalny system terapeutyczny w *Fizjoterapia w kosmetologii i medycynie estetycznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012; 128–146.
- [210] Mańkowska A., Kasprzak, “Metodyka zabiegów ultradźwiękowych,” in *Fizykoterapia, medycyna uzdrowiskowa i SPA*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010; 243–250.
- [211] Azagury A., Khoury L., Enden G., Kost J. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev* 2014; 72: 127–143.

- [212] Ratajczak-Stefańska V., Maleszka R., Boer M., Kiedrowicz M. Erythematotelangiectatic skin--diagnostic difficulties. *Ann. Acad. Med. Stetin* 2009; 55(1): 58–65.
- [213] Woźniak K. Czynniki warunkujące skuteczność działania biologicznego alfa-hydroksykwasów. *Dermatol. Estet* 2005; 3(38): 151–153.
- [214] Yu RJ., Van Scott EJ. Bioavailability of alfa-hydroxy acids in topical formulation. *Cosmet. Dermatology* 1996; 9: 54–52.
- [215] Kowalewski C. Wpływ kwasu glikolowego na strukturę i czynność bariery naskórkowej. *Dermatol Estet* 1999; 1: 130–132.
- [216] Jastrząb R., Zabiszak M., Nowak M. Kwasy owocowe (α -hydroksykwasy) i ich związki kompleksowe. *Na Pogran. Chem. i Biol* 2014; 33: 143–167.
- [217] Van Scott EJ., Yu RJ. Alpha hydroxy acids: procedures for use in clinical practice. *Cutis* 1989; 43(3): 222–228.
- [218] Howard PC., Sams II, Dennis D., Wamer WG. Alpha-hydroxy Acids: Consideration of the Biological Effects and Possible Role in Photocarcinogenesis. *J. Food Drug Anal* 2002; 10,(4): 258–261.
- [219] Ramos-e-Silva M., Hexsel DM., Rutowitsch MS., Zechmeister M. Hydroxy acids and retinoids in cosmetics. *Clin. Dermatol* 2001; 19(4): 460–466.
- [220] Serafin M., Chlebus, E. Peelingi chemiczne wczoraj i dziś (2) - Nowe podejście do mechanizmów oddziaływania substancji złuszczących na skórę. *Dermatol Estet* 2015; 17(3): 171–179.
- [221] Draelos ZD. Zaczerwienienie twarzy w *Kosmeceutyki*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011; 193–195.
- [222] Tymicka J., Czarnecka A. Trądzik różowaty - postacie kliniczne i leczenie. *Postępy Dermatologii i Alergol* 2005; 22(3): 156–160.
- [223] Akamatsu H, Komura J, Asada Y., Miyachi Y., Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 162–166.
- [224] Moy LS., Howe K., Moy RL. Glycolic acid modulation of collagen production in human skin fibroblast cultures in vitro. *Dermatologic Surg* 1996; 22: 439–441.
- [225] Morganti P. Effect of topical Alpha-hydroxy acids on skin xerosis. *J. Appl. Cosmetol* 1994; 12: 85–86.
- [226] Chaudhary S., Dayal S. Efficacy of combination of glycolic acid peeling with topical regimen in treatment of melasma. *J. drugs dermatology* 2013; 12(10): 1149–1153.
- [227] Erbil H., Sezer E., Taştan B., Arca E., Kurumlu Z. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. *J. Dermatol* 2007; 34(1): 25–30.
- [228] Kodali S., Guevara IL., Carrigan CR., Daulat S., Blanco G. i wsp. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women. *J. Am. Acad. Dermatol* 2010; 63(6): 1030–1035.
- [229] Ejaz A., Raza N., Iftikhar N., Muzzafar F. Comparison of 30% salicylic acid with Jessner's solution for superficial chemical peeling in epidermal melasma. *J Coll*

Physicians Surg Pak 2008; 18(4): 205–208.

- [230] Kligman D., Kligman AM. Salicylic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol Surg* 1998; 24: 325–328.
- [231] Javaheri SM., Handa S., Kaur I., Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int. J. Dermatol* 2001; 40(5): 354–357.
- [232] Garg VK., Sinha S., Sarkar R. Glycolic Acid Peels Versus Salicylic–Mandelic Acid Peels in Active Acne Vulgaris and Post-Acne Scarring and Hyperpigmentation: A Comparative Study. *Dermatologic Surg* 2009; 35(1): 59–65.
- [233] Knaggs H. Biologia komórkowa aparatu mieszkowo-łojowego w *Trądzik, Diagnostyka i leczenie*, Czelej Sp z o. o., Lublin 2009; 11–44.
- [234] Denda M, Sato J, Masuda Y. Exposure to a dry environment enhances epidermal permeability barrier function,” *J Invest Dermatol* 1998; 111: 858–863.
- [235] Stewart ME., Downing DT. Chemistry and function of mammalian sebaceous lipids. *Adv Lipid Res* 1991; 24: 263–301.
- [236] Fluhr JW., Mao-Qiang M., Brown BE., Wetz PW., Crumrine D. i wsp. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 728–737.
- [237] Lee SH., Huh CH., Park KC., Youn S. Effects of repetitive superficial peels on facial sebum secretion in acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 964–968.
- [238] Lee HS., IH Kim. Salicylic acid peels for the treatment of acne vulgaris in Asian patients. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1196–1199.
- [239] Garg VK., Sinha S., Sarkar R. Glycolic Acid Peels Versus Salicylic–Mandelic Acid Peels in Active Acne Vulgaris and Post-Acne Scarring and Hyperpigmentation: A Comparative Study. *Dermatologic Surg* 2009; 35(1): 59–65.
- [240] Atzori L., Brundu MA., Orru A., Biggio P. Glycolic acid peeling in the treatment of acne,” v *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1999; 12(2): 119-122.
- [241] Taylor JR., Halprin KM. Percutaneous absorption of salicylic acid. *Arch Dermatol* 1975; 111: 740–743.
- [242] Webster GF., Rawlings AV. I faza badań klinicznych z zastosowaniem kwasu oktadekadienowego, kwasu azelainowego i nadtlenku benzoilu w *Trądzik*, Czelej Sp z o. o., Lublin 2009; 177–182.
- [243] Wójcik A., Kubiak M., Rotsztein H. Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postep Derm Alergo* 2013; 30: 140–145.
- [244] Samuelov Y., Donbrow M, Friedman M. Effect of pH on salicylic acid permeation through ethyl cellulose-PEG 4000 films *J. Pharm. Pharmacol* 1979; 31(1): 120–121.
- [245] Mańkowska A., Kasprzak W. Biologiczne oddziaływanie stymulacji ultradźwiękowej w *Fizjoterapia w kosmetologii i medycynie estetycznej*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012: 131–134.
- [246] Draper DO., Sunderland S, Kirkendall DT., Ricard M. A comparison of temperature rise in human calf muscle following applications of underwater and topical gel ultrasound. *J*

orthop Sport. Phys ther 1993; 17: 247–251.

- [247] Merino G., Kalia NY., Guy RH. Ultrasound-Enhanced Transdermal Transport. *J. Pharm. Sci* 2003; 92(6): 1125–1137.
- [248] Brucks R., Nanavaty M., Jung D., Siegel F. The effect of ultrasound on the in vitro penetration of ibuprofen through human epidermis. *Pharm Res* 1989; 6: 697–701.
- [249] Machet L., Cochelin N., Patat F., Arbeille B., Lorette G. i wsp. In vitro phonophoresis of mannitol, oestradiol and hydrocortisone across human and hairless mouse. *Int J Pharm* 1998; 165: 169–174.
- [250] Nowicka D. Gruczoły łojowe - budowa i funkcje w *Choroby łojotokowe skóry*, Wrocław 2011: 5–9.
- [251] Downing DT., Steward ME., Wertz PW., Strauss JS. On the mechanism of sebum secretion. *Arch. Dermatol. Res* 1982; 272: 343–349.
- [252] Draelos ZD., Pugliese PT. Funkcjonowanie zdrowej skóry w *Fizjologia skóry* MedPharm, Wrocław 2014: 1–19.
- [253] Tse Y Wybór odpowiedniego peelingu lub odpowiedniej osoby *Peelingi chemiczne*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006; 9–15.
- [254] Baker TM. Chemicals and Lasers for Skin Resurfacing. *Aesthetic Surg. J.* 1999; 19(4): 325–327.

Spis tabel

Tab. 1 Skład łoju (<i>Trądzik. Diagnostyka i leczenie</i> ; Webster GF., Rawlings AV.).....	24
Tab. 2 Charakterystyka podstawowa badanych grup względem wieku.....	43
Tab. 3 Charakterystyka grup pod względem nawilżenia	45
Tab. 4 Charakterystyka grup pod względem rumienia, zaczerwienienia.....	53
Tab. 5 Charakterystyka grup pod względem pigmentacji.....	60
Tab. 6 Charakterystyka grup pod względem wydzielania sebum.....	67
Tab. 7 Charakterystyka grup pod względem wyników ankiety	74
Tab. 8 Korelacje nawilżenia z wybranymi parametrami (R-współczynnik korelacji, P-value)..	75
Tab. 9 Charakterystyka porównawcza grup pod względem zabiegu, w którym nastąpiła największa poprawa	79
Tab. 10 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa (wyniki z ankiety)	80
Tab. 11 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa (wyniki z ankiety i wyniki badań).	81
Tab. 12 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa nawilżenia w zależności od wieku.....	82
Tab. 13 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa rumienia, zaczerwienienia w zależności od wieku.	83
Tab. 14 Charakterystyka porównawcza grup pod względem zabiegu, w którym nastąpiła największa poprawa pigmentacji w zależności od wieku.	84
Tab. 15 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa wydzielania sebum w zależności od wieku	85
Tab. 16 Charakterystyka porównawcza grup pod względem pomiaru, w którym nastąpiła największa poprawa parametrów skóry w zależności od wieku.	86

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat budowy naskórka (Struktura molekularna bariery naskórkowej i jej zaburzenia w wybranych chorobach z grupy rybiej łuski; Śniegórska D., Kowalewski C., Wertheim-Tysarowska K.)	20
Ryc. 2. Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną	47
Ryc. 3. Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5.	49
Ryc. 4. Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy	51
Ryc. 5 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną.....	55
Ryc. 6 Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5.	57
Ryc. 7 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy	59
Ryc. 8 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną.....	62
Ryc. 9 Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną	64
Ryc. 10 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy	66
Ryc. 11 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą manualną b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metoda manualną.....	69
Ryc. 12 Pacjentka: a) przed aplikacją 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną, b) po aplikacji serii 6 zabiegów 40% kwasu migdałowego o pH 1,5 aplikowanego metodą manualną	71
Ryc. 13 Pacjentka: a) przed aplikacją 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0 aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy b) po aplikacji serii 6 zabiegów 10% kwasu migdałowego i 25% glukonolaktonu o pH 4,0, aplikowanego metodą z wykorzystaniem sonoforezy	73

Spis wykresów

Wyk. 1 Nawilżenie w grupie 10% w kolejnych pomiarach.....	46
Wyk. 2 Nawilżenie w grupie 40% w kolejnych pomiarach.....	48
Wyk. 3 Nawilżenie w grupie sono w kolejnych pomiarach.....	50
Wyk. 4 Rumień, zaczerwienienie w grupie 10% w kolejnych pomiarach.....	54
Wyk. 5 Rumień, zaczerwienienie w grupie 40% w kolejnych pomiarach.....	56
Wyk. 6 Rumień, zaczerwienienie w grupie sono w kolejnych pomiarach.....	58
Wyk. 7 Pigmentacja w grupie 10% w kolejnych pomiarach	61
Wyk. 8 Pigmentacja w grupie 40% w kolejnych pomiarach	63
Wyk. 9 Pigmentacja w grupie sono w kolejnych pomiarach	65
Wyk. 10 Wydzielanie sebum w grupie 10% w kolejnych pomiarach.....	68
Wyk. 11 Wydzielanie sebum w grupie 40% w kolejnych pomiarach.....	70
Wyk. 12 Wydzielanie sebum w grupie sono w kolejnych pomiarach.	72
Wyk. 13 Wykres korelacji nawilżenia i wydzielania sebum w pomiarze 2 w grupie 10%.	76
Wyk. 14 Wykres korelacji nawilżenia i wydzielania sebum w pomiarze 3 w grupie 10%.	76
Wyk. 15 Wykres korelacji nawilżenia i wydzielania sebum w pomiarze 4 w grupie 10%.	77
Wyk. 16 Wykres korelacji nawilżenia i wydzielania sebum w pomiarze 4 w grupie 40%.	77

Załączniki

ANKIETA NR 1

1. Imię i nazwisko
2. Data urodzenia
3. Dane kontaktowe (adres, telefon)
4. Czy odczuwa Pani (w przypadku twierdzącej odpowiedzi napisać od kiedy):
 - uczucie świądu skóry
 - uczucie kłucia skóry
 - uczucie ściągnięcia skóry
 - uczucie pieczenia skóry
 - ból skóry
5. Czy zauważyła Pani (w przypadku twierdzącej odpowiedzi napisać od kiedy):
 - zacerwienie skóry
 - złuszczenie się skóry
 - pęknięcia skóry
 - szorstkość skóry
6. Czy jest Pani w ciąży?
7. Czy karmi Pani piersią?
8. Czy w przeciągu paru ostatnich dni wykonywała Pani zabieg depilacji z wykorzystaniem wosku w miejscu, gdzie wykonywany będzie zabieg eksfoliacji?
9. Czy codziennie wykonuje Pani demakijaż, tonizację i nawilżanie skóry?
10. Czy używa Pani gorącej wody do mycia twarzy?
11. Jakich kosmetyków Pani używa do (wybrać właściwe):
 - demakijażu (żel, mleczko, pianka, płyn micelarny, mydło)
 - tonizacji (tonik z alkoholem, tonik bezalkoholu, tonik z kwasami)
 - nawilżania/natłuszczenia (kremy, serum, ampułki),(lekkie – szybko wchłaniające się, cięższe -pozostawiające warstwę na skórze)
12. Czy korzysta Pani z solarium?
13. Czy nosi Pani soczewki kontaktowe?
14. Czy często Pani podróżuje?
15. Czy planuje Pani w najbliższym czasie wyjazd, w miejsce gdzie będzie bardzo wysoka lub bardzo niska temperatura?
16. Proszę podać ilość wolnego czasu spędzanego na świeżym powietrzu (tygodniowo)

17. Czy większość doby przebywa Pani/Pan w otoczeniu, gdzie panuje:
 - niska temperatura
 - wysoka temperatura
 - klimatyzacja
 - wentylacja
 - niska wilgotność
18. Czy jest Pani narażona na częstą ekspozycję, na promieniowanie UV?
19. Czy narażona jest Pani na nadmierne warunki stresowe?
20. Czy jest Pani narażona na przewlekłe działanie substancji chemicznych?
21. Jeżeli miałyby Pani określić swój sposób odżywiania to byłby on:
 - zdrowy
 - raczej zdrowy
 - raczej niezdrowy
 - niezdrowy
22. Jakie produkty głównie Pani spożywa?
23. Czy spożywa Pani duże ilości płynów?
24. Czy pali Pani papierosy?
25. Czy przyjmuje Pani narkotyki?
26. Czy kiedykolwiek wystąpiła u Pani reakcja alergiczna na środki kosmetyczne?
(w przypadku twierdzącej odpowiedzi wymienić jakie)
27. Czy przyjmuje Pani leki (w przypadku twierdzącej odpowiedzi wymienić jakie)
28. Czy stosowała Pani w przeciągu paru dni leki na skórę (w przypadku twierdzącej odpowiedzi wymienić jakie)
29. Czy przyjmuje Pani suplementy diety (w przypadku twierdzącej odpowiedzi wymienić jakie)
30. Czy choruje Pani na:
 - atopowe zapalenie skóry
 - łojotokowe zapalenie skóry
 - łuszczycę
 - rybią łuskę
 - rogowacenie mieszkowe
 - niedoczynność tarczycy
 - cukrzycę
 - nadczynność tarczycy
 - niedoczynność tarczycy
 - przewlekłą niewydolność nerek
 - choroby dróg żółciowych
 - półpaśca
 - choroby nowotworowe
 - mięczaka zakaźnego
31. Czy posiada Pani na ciele:
 - brodawki
 - opryszczkę
32. Czy przeżyła Pani operacje plastyczne w obrębie twarzy (w przypadku twierdzącej odpowiedzi wymienić kiedy)

33. Czy przebyła Pani zabiegi z zakresu medycyny estetycznej (jeżeli tak to kiedy)
- zabiegi laserowe
 - toksyna botulinowa
 - kwasy hialuronowe
 - peelingi chemiczne
 - dermabrazję
34. Czy posiada Pani wszczepione na stałe urządzenia elektroniczne np.: rozrusznik serca?
35. Czy posiada Pani w organizmie ciała metalowe?

.....

(Data, miejsce i nazwisko)

ANKIETA NR 2

Odpowiedzi

1 – tak

2 – nie

3 – nieznacznie

1. Czy odczuwa Pani:

poprawę gładkości skóry

zmniejszenie świądu skóry

zmniejszenie kłucia skóry

zmniejszenie ściągnięcia skóry

zmniejszenie pieczenia skóry

zmniejszenie zaczerwienienia skóry

zmniejszenie złuszczenia skóry

zmniejszenie bólu

zniknięcie/zmniejszenie pęknięć skóry

zmniejszenie szorstkości skóry

2. Po którym zabiegu nastąpiła największa poprawa stanu skóry?

.....

(Data, miejsce i nazwisko)