

dr n. med. Anna Deda

Klinika Medycyny Estetycznej Body Care Clinic w Katowicach,
Gabinet Kosmetyki i Masażu „Babski kąt” w Mysłowicach

Ochrona przeciwśłoneczna

Wpływ promieniowania na skórę

W zakres promieniowania słonecznego docierającego do powierzchni ziemi zalicza się światło widzialne (400-800 nm), promieniowanie ultrafioletowe (200-400 nm) oraz promieniowanie podczerwone (powyżej 800 nm)^[1-9]. Szczególnie istotny klinicznie jest wpływ promieniowania ultrafioletowego (ang. *ultraviolet radiation* – UVR) na skórę i organizm ludzki. Promieniowanie ultrafioletowe ze względu na swój wpływ na organizm zostało podzielone na trzy podzakresy – promieniowanie UVA w zakresie 320-400 nm, UVB o długości fali 280-320 nm i UVC w zakresie 200-280 nm^[1-9].

Promieniowanie UVC jest promieniowaniem krótkim, jest prawie całkowicie pochłaniane przez warstwę ozonową ziemi^[1-7], dlatego w aspekcie fotoprotekcji nie rozpatrujemy jego negatywnego wpływu na skórę i organizm ludzki.

Promieniowanie UVB stanowi około 3-5% promieniowania ultrafioletowego docierającego do powierzchni ziemi^[3,5]. Jest to promieniowanie silnie rumieniotwórcze, odpowiada za oparzenia słoneczne oraz pigmentację skóry. Jest promieniowaniem o średniej długości fali, około 90% tego promieniowania zostaje zatrzymane przez warstwę rogową naskórki^[1,6]. Promienie UVB odpowiedzialne są głównie za uszkodzenie

naskórka – ogniskową hiperkeratozę, uszkodzenie bariery lipidowej oraz zmiany w obrębie komórek Langerhansa, prowadzące do upośledzenia funkcji układu immunologicznego skóry^[3-7]. Po naświetleniu skóry nawet niewielką dawką promieniowania ultrafioletowego następuje utrata wypustek dendrytycznych komórek Langerhansa, zanik ziarnistości Birbecka w cytoplazmie, a także uszkodzenie DNA. Dochodzi także do zmniejszenia zdolności prezentacji antygenów limfocytom T^[10].

Promieniowanie UVA nie jest filtrowane przez chmury i szyby, natomiast intensywność UVB jest najwyższa w godzinach południowych (między godziną 10 a 15) i jest ono filtrowane przez chmury i szyby okienne^[3,10].

Promieniowanie UVA jest 100-1000 razy mniej rumieniotwórcze od UVB, natomiast znacznie częściej powoduje powstawanie przebarwień natychmiastowych i opóźnionych^[3-5]. Promieniowanie UVA wnika znacznie głębiej niż promieniowanie UVB. Około 50% promieniowania długiego dociera do warstwy brodawkowej i siateczkowej skóry właściwej^[3,6]. Promieniowanie UVA powoduje uszkodzenia w obrębie fibroblastów, komórek dendrytycznych skóry, komórek śródbłonka naczyń, limfocytów T, komórek tucznych, granulocytów, a także komórek rozrodczych melanocytów i keratynocytów znajdujących się w warstwie podstawnej na-

skórka^[11]. Pod wpływem promieniowania UVA dochodzi do uszkodzenia włókien kolagenowych i elastynowych oraz naczyń krwionośnych^[1-6]. Włókna sprężyste stają się ścięte i pofragmentowane. Dochodzi do powstania tak zwanej elastozy postłonecznej, czyli nagromadzenia nieprawidłowych mas elastyny^[2,4,5]. Promieniowanie UVA powoduje również zaburzenia funkcji proteoglikanów i glikozaminoglikanów wiążących wodę, ale, choć w związku z mobilizacją procesów regeneracyjnych ilość ich znacznie wzrasta, nie mają one zdolności łączenia się z kolagenem, co w konsekwencji może prowadzić do odwodnienia skóry^[2,6]. W obrębie naskórka UVA wzmacnia efekt działania UVB, głównie jednak powoduje uszkodzenie tkanki łącznej. W skórze właściwej dochodzi do upośledzenia mikrokrążenia i zaburzeń angiogenezy^[11]. Przewlekłe oddziaływanie UVA może powodować również stan zapalny skóry właściwej^[9]. Innym efektem działania UVR (promieniowanie ultrafioletowe) na keratynocyty jest indukcja apoptozy. Dotyczy to zwłaszcza stanów, kiedy dochodzi do poparzenia słonecznego^[10,11].

Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe może powodować zarówno stan zapalny w skórze, osłabienie funkcji skórniego układu odpornościowego, uszkodzenie DNA komórek skóry i naskórka oraz zaburzenia procesów naprawczych, co w konsekwencji może być przyczyną rozwoju nie-melanocytowych nowotworów skóry^[12].

Ekspozycja na UVR a nowotwory skóry

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost liczby zachorowań na zmiany przednowotworowe oraz nowotwory skóry, u podłoża których leży nadmierna i przewlekła ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe^[10,13]. Charakterystyczne jest również powstawanie fotodermatoz, do których należą m.in.: wieloposta-

ciowe osutki świetlne, pokrzywka świetlna, opryszczki ospówkowate, świerzbiczka letnia^[9]. U większości osób, zwłaszcza o jasnej karnacji, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe prowadzi do rozwoju zwykłych znamion melanocytowych, a u osób predysponowanych indukuje rozwój znamion dysplastycznych^[14].

Do najczęściej spotykanych zmian patologicznych należą rogowacenie słoneczne (*actinic keratosis* – AK), znamiona melanocytowe, raki podstawnocomórkowe (*basal cell carcinoma* – BCC) oraz raki kolczystokomórkowe (*squamous cell carcinoma* – SCC)^[13]. Aż 80% raków podstawnocomórkowych i 75% raków kolczystokomórkowych występuje w miejscach ekspozowanych na promieniowanie ultrafioletowe, takich jak głowa, szyja czy dłonie^[15].

Wyniki badań potwierdzają, że zarówno promieniowanie UVB, jak i UVA mają działanie kancerogenne. Kancerogeneza wynika z uszkodzenia struktury DNA komórek skóry^[13,16]. Promieniowanie UVB jest około 1000 razy bardziej mutagenne niż UVA, dlatego promieniowanie UVB uważa się za najbardziej niebezpieczne dla człowieka^[17]. Promieniowanie UVB powoduje uszkodzenie wiązań pomiędzy zasadami pirymidynowymi^[13,16,17]. W ten sposób tworzą się pirymidynowe dimery cyklobutanu, które mają właściwości mutagenne i wywołują zaburzenia w transkrypcji i elongacji białek. Jeżeli uszkodzone pod wpływem promieniowania DNA nie zostanie naprawione, powstają utrwalone mutacje najczęściej typu C → T i CC → TT^[13,16,17].

Promienie UVA działają natomiast w sposób pośredni, powodują generowanie w tkankach wolnych rodników tlenowych oraz reaktywnych form tlenu^[13,16,17]. Wolne rodniki, a zwłaszcza reaktywne cząsteczki tlenu (ROS) są odpowiedzialne za efekty toksyczne w tkankach^[1,13,18-21]. Wolne rodniki powodują zarówno peroksydację lipidów blo-

nowych oraz uszkodzenia DNA i białek^[13,16-21]. Peroksydacja lipidów inicjowana jest głównie przez rodnikowe reaktywne formy tlenu^[13,16,17]. Reakcje wolnorodnikowe w procesie peroksydacji powodują modyfikację struktury lipidów błonowych. Związki te zaburzają prawidłową proliferację komórek i przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Charakterystycznymi mutacjami powstającymi pod wpływem UVA są $T \rightarrow G$ ^[13,16-17].

Powtarzające się ekspozycje na promieniowanie UV mogą powodować mutacje białka supresorowego p53 lub w innych genach kodujących antyokogeny i w ten sposób prowadzić do tworzenia się nowotworów skóry^[13,16-17]. Niezmienione funkcjonalnie białko p53 ma działanie protekcyjne przed uszkodzeniem genomu pod wpływem UVR^[13].

Preparaty promieniochronne

Ze względu na niekorzystny wpływ promieniowania ultrafioletowego na skórę i organizm ludzki należy zwrócić szczególną uwagę na stosowanie właściwej fotoprotekcji.

Organizm ludzki jest wyposażony w naturalne mechanizmy ochrony przed szkodliwym działaniem ultrafioletu^[1-4,9-11]. Należą do nich: wytwarzanie barwnika ochronnego – melaniny przez melanocyty znajdujące się w warstwie podstawnej naskórka, komórki warstwy rogowej naskórka odbijające i pochłaniające większość UVB oraz warstwa lipidowa na powierzchni naskórka, absorbująca światło słoneczne w całym spektrum^[4,18,22]. Rola melaniny jest silnie związana z ochroną skóry przed działaniem wolnych rodników generowanych poprzez działanie promieniowania UV^[23]. Niestety, naturalna fotoprotekcja jest niewystarczająca, dla prawidłowej ochrony organizmu niezbędne jest zastosowanie sztucznych metod ochrony przed promieniowaniem ultrafioletowym.

Do najpopularniejszych metod ochrony przed ultrafioletem należy: stosowanie pre-

paratów z filtrami UVA i UVB, przebywanie w miejscach zacienionych, używanie parasoli ochronnych oraz okularów chroniących oczy oraz suplementacji antyoksydantów^[2-4,24-25]. Profilaktyka w zakresie fotoprotekcyjnym powinna rozpocząć się już w dzieciństwie i trwać przez całe życie^[1]. Pozwala to zmniejszyć ryzyko rozwoju raka skóry oraz nowotworów płaskonabłonkowych skóry^[1,13,16,17].

Ze względu na mechanizm działania i źródło otrzymywania filtry podzielono na fizyczne (mineralne) i chemiczne (organiczne)^[24]. Filtry fizyczne są substancjami, których mechanizm działania polega głównie na odbiciu promieni słonecznych^[24,25]. Jednakże małe cząstki nieorganicznych filtrów UV potrafią także absorbować część światła padającego. Połączenie absorpcji, odbicia i rozpraszania prowadzi do ochrony w całym spektrum UVA i UVB^[22]. Działanie filtrów chemicznych opiera się na pochłanianiu energii promieniowania ultrafioletowego przez aromatyczną grupę karbonylową w ich cząsteczkach oraz odbijaniu promieniowania o fali dłuższej niż 380 nm^[24,26]. Wykaz substancji promieniochronnych dozwolonych do stosowania w produktach kosmetycznych zawarty jest w załączniku VI rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1223/2009.

Filtry fizyczne są substancjami pochodzenia mineralnego. W kosmetykach stosuje się dwa typy produktów – barwne pigmenty o wielkości cząsteczek 200-300 μm oraz tlenek cynku i tlenek tytanu o cząsteczkach zmikronizowanych, wielkości poniżej 100 nm^[26,27]. Pierwsza grupa związków – tlenek cynku, tlenek tytanu, tlenek żelaza oraz układ mika-tlenek tytanu są stosowane najczęściej w produktach barwnych^[24,26], dlatego że pozostawiają biały podkład na powierzchni skóry. Zmikronizowane tlenki cynku i tytanu nie powodują efektu białego osadu na skórze, dobrze załamują światło, powstaje cienka przezroczysta warstwa ochronna,

dlatego stosuje się je w większości kremów i emulsji promieniochronnych^[28]. Ogromną zaletą filtrów mineralnych jest ich bezpieczeństwo^[26-30]. Filtry mineralne bardzo rzadko wywołują reakcje alergiczne czy toksyczne, dodatkowo w klasycznej postaci nie przenikają w głąb naskórka – pozostają na powierzchni warstwy rogowej, dlatego mogą być stosowane w produktach dla dzieci i alergików^[24,26-30]. Zaleca się, aby postaci zmikronizowanej nie stosować w aerozolach ze względu na ryzyko niekorzystnych efektów w płucach^[27]. Istnieją również doniesienia o potencjalnych efektach toksycznych, które mogą wystąpić po aplikacji na uszkodzoną skórę, ze względu na większe ryzyko wnikiwania nanocząsteczek^[27,28]. Penetracja nanocząsteczek w głąb skóry jest przedmiotem licznych badań, w większości z nich wykazano, że zmikronizowane filtry fizyczne wnikają jedynie w głąb warstwy rogowej naskórka, dlatego oddziaływanie ogólnoustrojowe jest wątpliwe^[27,31,32].

Filtry chemiczne w zależności od spektrum działania można podzielić na dwie grupy – filtry o wąskim spektrum, chroniące jedynie przed UVA lub przed UVB oraz filtry o szerokim spektrum – UVA oraz UVB^[26]. Do filtrów działających w zakresie UVB należą: pochodne kwasu p-metoksycynamonowego, pochodne benzylidenokamfory (min. Eusolex 6300®), kwas fenylobenzoimidazolosulfonowy (Eusolex® 232), pochodne kwasu p-aminobenzoowego (PABA), pochodne kwasu salicylowego oraz oktokrylen^[24,26].

Ochronę przed promieniowaniem UVA zapewniają pochodne dibenzoilometanu (np. Parsol 1798®), fenylobenzimidazol oraz bardzo stabilna pochodna benzylidenokamfory – Mexoryl SX^[24,26].

Do filtrów zapewniających ochronę w pełnym spektrum ultrafioletu, dzięki dwum maksimum absorpcji, należą: fenylobenzotriazole (Mexoryl® XL oraz Tino-

sorb®), triazyna (Tinosorb® S – rozpuszczalny w tłuszczach oraz Tinosorb® M – rozpuszczalny w fazie wodnej) oraz beznofenony^[24,26].

Starsze filtry chemiczne – pochodne PABA oraz kwasu salicylowego, ze względu na niewielkie rozmiary cząsteczek i lipofilne właściwości, mogą wnikać w głąb naskórka i wywoływać reakcje niepożądane w postaci alergii czy podrażnień skóry^[24,27], dlatego u osób szczególnie wrażliwych zaleca się stosowanie klasycznych filtrów mineralnych. Preparaty nowsze są najczęściej nierozpuszczalne i tym samym bezpieczniejsze^[24, 26].

W preparatach kosmetycznych stosuje się najczęściej mieszaninę kilku filtrów chemicznych z filtrami fizycznymi. Takie połączenie substancji ma zapewniać ochronę w całym spektrum ultrafioletu oraz możliwość zmniejszenia stężenia każdego z filtrów^[19,26-30].

Stopień ochronnego działania preparatu określa się za pomocą międzynarodowego wskaźnika SPF (ang. *sun protective factor*), który informuje o stopniu ochrony przed działaniem promieniowania UVB (jest silnie rumienotwórcze). Wskaźnik SPF określa stosunek minimalnej dawki rumieniowej (*minimal erythemat dose – MED*) między skórą chronioną a skórą bez ochrony kremem z filtrem UV^[1,27,33].

W celu określenia stopnia ochrony przed promieniowaniem UVA stosuje się metodę zapobiegania natychmiastowej pigmentacji – IPD (*immediate pigment darkening*) oraz zapobiegania odległej pigmentacji – PPD (*persistent pigment darkening*)^[1,27,33].

Bardzo istotny jest sposób aplikacji preparatów promieniochronnych, należy nakładać w ilości 2 mg na cm² (w przybliżeniu łyżeczkę na twarz i szyję); przy takim stężeniu preparatu dokonuje się pomiaru współczynnika SPF. Filtry UN należy aplikować co dwie godziny. Kosmetyki promienioochronne należy nakładać na 15-20 minut przed ekspozycją.

zycją na promieniowanie, należy je również nakładać po każdym kontakcie z wodą, piaskiem, odzieżą czy ręcznikiem^[27,33-35]. Badania pokazują, że dla dorosłej osoby przy aplikacji na całe ciało należy użyć około 30 ml preparatu^[33]. Należy pamiętać, że ochrona przed promieniowaniem UV jest również niezbędna zimą, szczególnie w trakcie aktywności na świeżym powietrzu (śnieg doskonale odbija promienie słoneczne).

Stosowanie filtrów a ryzyko nowotworów skóry

Australijskie badania wskazują jednoznacznie, że regularne stosowanie preparatów promieniochronnych o szerokim spektrum UVA/UVB (SPF 16) zmniejsza ryzyko występowania rogowacenia słonecznego oraz raka kolczystokomórkowego^[33]. Australijscy badacze wykazali również zmniejszenie ilości nowych zachorowań na czerniaka u pacjentów biorących udział w badaniach^[33].

Wyniki innych badań wskazują na znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia niemelanocytowych raków skóry (SCC i BCC) u osób rasy kaukaskiej przy zastosowaniu regularnej fotoprotekcji^[36].

W kolejnych badaniach wykazano, że zastosowanie mieszaniny filtrów mineralnych w połączeniu z filtrem chemicznym – Mexorylem SX zmniejszało ryzyko uszkodzenia białka p53 (pośrednio ryzyko nowotworów skóry), zmniejszało ryzyko uszkodzenia DNA przez reaktywne formy tlenu oraz obniżało prawdopodobieństwo wystąpienia fotoinmunosupresji. Zastosowanie Mexorylu SX obniżało również ryzyko wystąpienia przebarwień^[37].

W badaniach dotyczących wpływu regularnej fotoprotekcji na rozwój rogowacenia słonecznego i niemelanocytowych raków skóry u osób po transplantacji narządów, gdzie przy przeszczepie nerki ryzyko raka podstawno komórkowego wzrasta 100-

krotnie^[13,38], wykazano, że zastosowanie kremu o szerokim spektrum działania UVB i UVA o SPF 50+, aplikowanego codziennie przez 24 miesiące istotnie zmniejsza liczbę ognisk rogowacenia słonecznego oraz raków – podstawno komórkowego i kolczystokomórkowego^[39].

Piśmiennictwo:

1. Zakrzewska K., Adamski Z.: Czynniki zewnętrzne wpływające na skórę. W: Dermatologia dla kosmetologów. Adamski Z., Kaszuba A. (red. wyd. pol.), Poznań 2008, s. 206-218.
2. Jabłońska S, Chorzeński T: Choroby skóry dla studentów medycyny i lekarzy. PZWL, 1994; s. 342-59.
3. Arct J., Majewski S., Bytkowska K.: Kosmetyczne zastosowanie witamin A i E. Warszawa 2005, s. 51-67.
4. Dadej I., Wołowicz J.: Rola UVA w patologii skóry, Post Derm Alerg 2003; XX, 3: 170-175.
5. Lesiak A., Słowik-Rylska M., Kozłowski W., Sysa-Jędrzejowska A., Jochymowski C., Rogowski-Tylman M., Narbutt J.: Zaburzenie proliferacji oraz adhezji międzykomórkowej w naskórku jako jeden z mechanizmów działania promieniowania ultrafioletowego typu B, Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 4: 180-185.
6. Olek-Hrab K., Hawrylak A., Czarnicka-Operacz M.: Wybrane zagadnienia z zakresu starzenia się skóry, Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 5: 226-234.
7. Bowszyc-Dmochowska M.: Fototerapia w dermatologii, Przew Lek 2006; 7: 85-91.
8. Kujawska-Dębiec K., Broniarczyk-Dyła G.: Wybrane choroby skóry spowodowane wpływem działania promieni słonecznych, Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 2: 61-65.
9. Wolnicka-Głubisz A., Płonka M.: Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry, Współczesna Onkologia (2007) vol. 11; 9 (419-429).
10. Ata P., Majewski S.: Fotostarzenie skóry, Przegł Dermatol 2013; 100: 178-183.
11. Olek-Hrab K., Hawrylak A., Czarnicka-Operacz M.: Selected problems of skin aging, Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 5: 226-234.
12. Lesiak A., Wódcz-Naskiewicz K., Pawliczak R., Rogowski-Tylman M., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J.: Wpływ niskich nierumieniotwórczych dawek promieniowania ultrafioletowego B na ekspresję reduktazy metylenotetrahydrofolianowej w skórze, Przegł Dermatol 2011; 98: 7-12.

13. Włodarkiewicz A., Narbutt J., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Reich A., Szepietowski J.: Rogowacenie słoneczne - aktualny stan wiedzy. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, *Przegl Dermatol* 2014; 101: 156-167.
14. Góralska A., Błaszczak J.: Charakterystyka czynników ryzyka rozwoju znamion melanocytowych i czerniaka u pacjentów zgłaszających się do dermatologa w celu oceny zmian barwnikowych, *Przegl Dermatol*, 2013; 100: 86-95.
15. Van der Pols, J.C. Epidemiology of basal cell and squamous cell carcinoma of the skin. In: *Skin Cancer - A World-Wide Perspective* (Dummer, R., Pittelkow, M.R., Iwatsuki, K., Green, A. and Elwan, N.M., eds), pp. 3-12. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (2011).
16. Borkowska B., Kardynał A., Słowińska M., Maj M., Sicińska J., Czuwara J., Piekarczyk E., Szymańska E., Kurzeja M., Warszawik-Hendzel O., Jasińska M., Walecka I., Wiergowska A., Łebkowski Ł., Ługowska I., Rutkowski P., Olszewska M., Rudnicka L.: Czerniak u osób korzystających z urządzeń opalających emitujących promienie UV (solariumów), *Przegl Dermatol* 2013; 100: 345-352.
17. Postrzech K., Welz K., Kopyra J., Reich A.: Ocena wpływu promieniowania ultrafioletowego B na barierę naskórkową, *Przegl Dermatol* 2010; 97: 185-190.
18. Herrling T, Jung K, Fuchs J.: The role of melanin as protector against free radicals in skin and its role as free radical indicator in hair. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2007 Oct 2;
19. Paulinek A. Przemiany kolagenu w procesie starzenia skóry. *Wiadomości PTK* 2002; 5: 25-7.
20. Cruz V.M.F.R., Acosta-Avalos D., Barja P.R.: Photoacoustic study of the photostability of sunscreens. *Eur. Phys. J. Special Topics* 2008; 153, 483-486.
21. Kim S. M., Oh B.H., Lee Y., W., Choe Y., B., Ahn K. J.: The relation between the Mount of sunscreen applied and the Sun protection factor in Asian skin. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62; 218-22.
22. Śpiwak R.: Fotoalergie, *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 347-349.
23. Yamaguchi Y, Beer JZ, Hearing VJ.: Melanin mediated apoptosis of epidermal cells damaged by ultraviolet radiation: factors influencing the incidence of skin cancer. *Arch Dermatol Res.* 2007 Nov 6;
24. Malinka W.: *Zarys chemii kosmetycznej*, Volumed, Wrocław, 1999, s. 4-18.
25. Matsui M., Chen H.: Antioxidants add protection to a broad-spectrum sunscreen *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 2, Supplement 2, AB163.
26. Marie-Claude Martini: *Kosmetologia i farmakologia skóry*, Warszawa, PZWL, 2007, s. 173-183.
27. Stiefel C., Schwack W.: Photoprotection in changing times - UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects, *International Journal of Cosmetic Science*, 2015, 37: 2-30.
28. Nohynek, G.J., Dufour, E.K. and Roberts, M.S. Nanotechnology, cosmetics and the skin: is there a health risk? *Skin Pharmacol. Physiol.* 21, 136-149 (2008)
29. Meyer T., Beasley D.: At common usage level titanium dioxide is not a substitute for avobenzone or zinc oxide for broad-spectrum protection in sunscreen products. *J Am Acad Dermatol* 2007; 2; AB164
30. Stephens T.: Micronized inorganic UV filter sunscreen use appears safe and efficacious in babies and children. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010, 62, 3, Supplement 1, AB56.
31. Filipe, P., Silva, J.N., Silva, R. et al. Stratum corneum is an effective barrier to TiO₂ and ZnO nanoparticle percutaneous absorption. *Skin Pharmacol. Physiol.* 22, 266-275 (2009).
32. Sadrieh, N., Wokovich, A.M., Gopee, N.V. et al. Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO₂ particles. *Toxicol. Sci.* 115, 156-166 (2010).
33. Hanrahan J. R.: *Sunscreens*, Australian Prescriber, 2012, 35, 148-151.
34. Bech-Thomsen, N. and Wulf, H.C. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 9, 242-244 (1992).
35. Petersen, B. and Wulf, H.C. Application of sunscreen-theory and reality. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 30, 96-101 (2014).
36. Gordon L.G., Scuffham P.A., van der Pols J.C., McBride P., Williams G.M., Green A.C.: Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 2766-2771.
37. Fourtanier A., Moyal D., Seite S.: Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008, 24, 164-174.
38. O'Reilly Zwald F., Brown M.: Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 263-279.
39. Ulrich C., Jürgensen J.S., Degen A., Hackethal M., Ulrich M., Patel M.J. i inni: Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009, 161, 78-84.