

Dermatologia

Zastosowanie emolientów w schorzeniach dermatologicznych <i>dr n. med. Agnieszka Bańka-Wrona, lek. med. Ewa Ring</i>	5
Skuteczność acyklowiru w leczeniu i profilaktyce opryszczki pospolitej <i>dr n. med. Justyna Sicińska</i>	12
Diagnostyka czerniaka skóry za pomocą dermatoskopii i wideodermatoskopii <i>lek. med. Katarzyna Podolec, prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc</i>	22
Wpływ biotyny na wygląd skóry i jej przydatków <i>dr n. med. Monika Paul-Samojedny</i>	40
Zastosowanie colostrum w zaburzeniach funkcji skóry <i>dr n. med. Anna Deda</i>	46
Preparaty poprawiające właściwości barierowe skóry w leczeniu dermatoz <i>dr n. med. Justyna Sicińska</i>	52
Zastosowanie kriochirurgii w dermatologii <i>dr inż. Iwona Hołowacz</i>	78

Aparatura i technika

Tixel® – historia odkrycia. Laserowy zabieg frakcyjny CO ₂ bez użycia lasera <i>Raphi Shavit</i>	18
--	----

Chirurgia estetyczna

Lipomodeling LipiVage, czyli zabiegi z przyszłością <i>dr n. med. Artur Bocian, lek. med. Przemysław Jasnowski</i>	30
Izolacja i potencjał do różnicowania ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej zebranej metodą liposukcji przy użyciu strumienia wody <i>mgr Juliane Meyer, dr n. med. Achim Salamon, mgr Nicole Herzmann, Stefanie Adam, lek. med. Hans-Dieter Kleine, dr n. med. Inge Matthiesen, lek. med. Klaus Ueberreiter, dr n. med. Kirsten Peters</i>	62

Flebologia

Epidemiologia, patogenezę i leczenie przewlekłej niewydolności żyłnej oraz żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej <i>lek. med. Diana Kupczyńska, dr n. med. Wojciech Rybak</i>	32
--	----

Medycyna estetyczna

Praktyczne aspekty karboksyterapii <i>lek. med. Ewa Rybicka</i>	36
Thermi RF® – prawdziwa rewolucja w chirurgii plastycznej? <i>lek. med. Piotr Drozdowski, prof. dr hab. n. med. Paweł Surowiak</i>	58

Nowości i wydarzenia

Jak zostać dobrym lekarzem medycyny estetycznej?	76
--	----

Kosmetologia

Charakterystyka i właściwości przeciwstarzeniowe resweratrolu <i>dr n. o zdr. inż. Anna Ratz-Łyko</i>	85
--	----

Szanowni Państwo,

długo wyczekiwana słoneczna pogoda za oknami to najlepszy zwiastun wiosny, która zazwyczaj jest impulsem do poprawienia swojego wyglądu nie tylko poprzez aktywność fizyczną, ale także korzystanie z dobrodziejstw medycyny estetycznej. Chociaż wzmożone promieniowanie UV nie sprzyja zabiegom wykonywanym na skórze, zbliżający się wielkimi krokami sezon urlopowy i tak stanowi dla wielu osób świetną motywację do odwiedzania gabinetów lekarskich. Jakie zabiegi i produkty polecić wobec tego pacjentom, którzy chcą cieszyć się nadchodzącym sezonem z odmienionym wyglądem? Odpowiedzi udzielą na łamach niniejszego numeru najlepsi w swoich dziedzinach specjaliści.

Najpierw jednak polecam Państwu lekturę przygotowaną przez lek. med. Katarzynę Podolec i prof. dr hab. n. med. Annę Wojas-Pelc – „Diagnostyka czerniaka skóry za pomocą dermatoskopii i wideodermatoskopii”. Słońce i wakacyjna atmosfera usypiają czujność wobec zmian skórnych, które właśnie w okresie letnim należy szczególnie obserwować i zabezpieczać. Autorki wychodząc naprzeciw temu problemowi, przybliżają aspekty praktyczne, wspomagające lekarzy w diagnostyce czerniaka.

Medycyna estetyczna jest dziedziną, w której rozwój nowoczesnych technologii przebiega niezwykle dynamicznie, umożliwiając stosowanie coraz efektywniejszych narzędzi. Należy iść z duchem czasu i na bieżąco śledzić najnowsze zdobycze nauki, w czym pomogą Państwu artykuły: „Thermi RF® – prawdziwa rewolucja w chirurgii plastycznej?” autorstwa lek. med. Piotra Drozdowskiego i prof. dra hab. n. med. Pawła Surowiaka oraz „Tixel® – Historia odkrycia. Laserowy zabieg frakcyjny CO₂ bez użycia lasera”, w którym doktor Raphi Shavit opowiada o nowej technologii frakcyjnej ablacji skóry. W podobnym tonie utrzymany jest również tytuł pióra dr inż. Iwony Hołowacz, traktujący o osiągnięciach kriochirurgii w dermatologii – autorka syntetycznie, a zarazem wyczerpująco opisała aspekty metodyki wykonywania zabiegów krioterapeutycznych w szerokim zakresie wskazań dermatologicznych i estetycznych.

Postęp polega również na odkrywaniu nowych zastosowań dla doskonale znanych, używanych od lat preparatów – przykład takiej sytuacji znajdziecie Państwo w artykule dr n. med. Moniki Paul-Samojedny „Wpływ biotyny na wygląd skóry i jej przydatków”. Doniesienia naukowe na temat tego składnika – potwierdzające jego skuteczność, bezpieczeństwo i możliwości formułacji – sprawiły, że przeżywa on swój prawdziwy renesans.

Szanowni Państwo, ja już zapoznałem się ze wszystkimi artykułami zamieszczonymi w niniejszym numerze i przekonałem się o ich wartości merytorycznej. Państwa jednak przekonywał o tym nie będę – najlepiej sprawdzić to samemu. Gwarantuję jedynie, że lektura wszystkich tekstów będzie owocnie spędzonym czasem.

Sławomir Wilczyński
redaktor naczelny





dr n. med. Justyna Sicińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Skuteczność acyklowiru w leczeniu i profilaktyce opryszczki pospolitej

Zakażenie wirusami opryszczki zwykłej (HSV, *Herpes simplex virus*) występuje powszechnie we wszystkich rejonach świata. Mimo że aż do 80% infekcji wywołanych przez HSV przebiega bezobjawowo, obraz kliniczny niektórych zakażeń cechuje bogata symptomatyka i uciążliwa dla chorych nawrotowość. U niemowląt oraz u osób z niedoborami odporności zakażenia mogą powodować stany zagrożenia życia. Część epizodów chorobowych związanych z zakażeniem HSV wymaga konsultacji dermatologicznej i pilnego wdrożenia intensywnego leczenia.

Podstawowym lekiem stosowanym w Polsce w terapii infekcji HSV jest acyklowir. W związku z tym, że występowanie zakażeń HSV w ciągu ostatnich kilku dekad obserwuje się coraz częściej, znajomość zasad leczenia tych chorób jest niezbędna każdemu dermatologowi.

Patofizjologia zakażeń HSV

HSV typu 1 i 2 należą do rodziny *Herpesviridae* i podrodziny *Alphaherpesvirinae*. Materiał genetyczny wirusów opryszczki zwykłej to dwuniciowy DNA. HSV występuje na całym świecie. Organizmy ludzi stanowią jedyny rezerwuuar wirusów HSV, nie stwierdzono wektorów zaangażowanych w transmisję. Przez wiele lat uznawano, że zakażenia obserwowane w obrębie twarzy są wywoływane przez HSV-1, natomiast te w obrębie narządów

plciowych – przez HSV-2. Obecnie potwierdzone jest, że lokalizacja niekoniecznie wskazuje na typ wirusa powodującego zakażenie^[1].

HSV charakteryzują się neurowirulencją (zdolnością do zajmowania struktur nerwowych i późniejszej wewnątrz nich replikacji), latentą (utrzymywaniem się stanu zakażenia w formie utajonej w zwojach nerwowych, głównie nerwu trójdzielnego w przypadku opryszczki występującej na twarzy i zwojach krzyżowych w przypadku opryszczki okolicy anogenitalnej), a także zdolnością do reaktywacji^[2]. Reaktywacja i replikacja wirusa zachodzą zawsze w obszarze skóry zaopatrywanej przez nerwy wychodzące z zajętego zwoju. Te zjawiska mogą być wyzwalane przez różnorakie bodźce, jak choroba gorączkowa, uraz, stres psychologiczny, światło słoneczne, miesiączka. U osób immunokompetentnych, u których ryzyka zakażenia wirusem HSV-1 i HSV-2 za-

równy w obrębie twarzy, jak i genitaliów są podobne, HSV-1 ma większą tendencję do reaktywacji na twarzy, a HSV-2 ma 8-10 razy większą tendencję do reaktywacji przy lokalizacji anogenitalnej. U osób z immunosupresją nawroty są częstsze i mają większe nasilenie niż u osób z prawidłową odpornością^[3].

Do zakażenia HSV dochodzi na drodze kropelkowej, przez bezpośredni dotyk lub drogą kontaktów seksualnych. Dla HSV-1 wrotami infekcji jest najczęściej śluzówka jamy ustnej lub zmieniona chorobowo skóra twarzy, zaś dla HSV-2 – błony śluzowe oraz skóra narządów płciowych i okolicy odbytu. Do zakażenia HSV-1 dochodzi najczęściej w wieku dziecięcym i przedpokwitaniowym, zaś do zakażenia HSV-2 między 14. a 30. rokiem życia^[4].

Zakażenie HSV-1 występuje powszechnie i dotyczy blisko 80-90% osób światowej populacji. Ten rodzaj zakażenia najczęściej dotyczy twarzy i jamy ustnej, u większości ma charakter utajony.

Objawy kliniczne infekcji stwierdza się u 10-20% zakażonych, występują one 3-12 dni od kontaktu z wirusem. Więcej przebiegów objawowych dotyczy infekcji HSV-2 (do 75% zakażeń) niż w przypadku HSV-1 (do 40% zakażeń). Po okresie objawów subiektywnych (świąd, uczucie pieczenia, przeczulica) obserwuje się fazę zmian pęcherzykowych, które szybko tracą pokrywę, pozostawiając płytkie nadżerki. Te najpierw pokrywają się strupem, potem goją się bez pozostawienia śladów. Przy zakażeniu pierwotnym zmiany goją się nawet do 3 tygodni, zajmują większe obszary niż przy nawrotach, mogą im towarzyszyć objawy ogólne związane z wiremią – gorączka, bóle głowy i mięśni. Po ustąpieniu objawów infekcji pierwotnej zakażenie przechodzi w stan utajenia. Opisano także przewlekłe zakażenie HSV z okresowym wydzieleniem wirusów do śliny, śluzu pochwowego, wydzieliny z cewki moczowej i nasienia. Osoby, u których stwierdza się to zjawisko (tzw. bezobjawowi wydzielacze) odgrywają istotną rolę w rozprzestrzenianiu się infekcji HSV^[5].

Największe niebezpieczeństwo wiąże się z trzema sytuacjami: zakażeniem noworodka w okresie okołoporodowym, infekcją u osoby z niedoborem immunologicznym oraz z wirusowym zapaleniem mózgu spowodowanym przez HSV.

Acyklowir w leczeniu zakażeń HSV

Leczenie pierwotnego zakażenia opryszczką warto rozpocząć możliwie szybko ze względu na możliwość ograniczenia rozległości i nasilenia zmian. Stwierdzone jest także, że stanowi to profilaktykę powikłań i nawrotów^[6].

Acyklowir, wprowadzony na rynek farmaceutyczny w 1977 r., jest lekiem o działaniu przeciwwirusowym. Będąc analogiem nukleozydu guanozyny, działa jako specyficzny inhibitor wirusowej polimerazy, niezbędnej do replikacji wirusów opryszczki zwykłej HSV-1 i HSV-2 oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus* VZV). Dzięki swojemu mechanizmowi działania acyklowir znalazł zastosowanie w leczeniu opryszczki wargowej i opryszczki okolicy anogenitalnej, a także ospy wietrznej i półpaśca. Acyklowir bywa także stosowany w walce z zakażeniami wywołanymi przez inne wirusy z rodziny *Herpesviridae*: cytomegalowirusem (CMV) czy wirusem Epsteina-Barr (EBV). Stosuje się go w leczeniu zakażeń EBV oraz w profilaktyce zakażeń CMV u biorców przeszczepów^[7-9], jednak jego skuteczność w tych schorzeniach jest mniejsza.

Lek podlega zaktywowaniu głównie w komórkach zakażonych przez wirusa, co wpływa korzystnie na jego selektywność wobec komórek zakażonych.

Istnieją także dowody na to, że pomimo tego, że acyklowir nie hamuje transmisji wirusa HIV, może spowolnić progresję choroby związanej z HIV u osób nie przyjmujących leczenia antyretrowirusowego^[10]. Podnosi się możliwość próbowania nowych, relatywnie tanich strategii terapeutycznych, zakładających stosowanie acyklowiru i kotrimoksazolu u osób zakażonych wirusem HIV.

Strategie terapeutyczne

W lutym 2016 r. opublikowany został konsensus grupy polskich ekspertów z dziedziny chorób zakaźnych, dotyczący zastosowania acyklowiru w leczeniu i zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez HSV i VZV^[1].

U immunokompetentnych pacjentów z zakażeniami HSV wskazania do doustnego leczenia acyklowirem obejmują zakażenie pierwotne (w szczególności opryszczkę okolicy anogenitalnej, zakażenie u dziecka z atopowym zapaleniem skóry, zakażenie obejmujące aparat wzroku, nasiloną opryszczkę zajmującą śluzówkę jamy ustnej, nasilone zmiany o charakterze zanokcicy wywoływanej przez HSV, zapalenie gardła).

Leczenie dożylne włącza się u noworodków zakażonych HSV, pacjentów z niedoborami immunologicznymi i w przypadku manifestacji HSV obejmującej układ nerwowy.

W leczeniu zakażenia pierwotnego wirusem opryszczki najczęściej stosuje się acyklowir doustnie, w dawce 200 mg 5 razy dziennie przez 7-10 dni.

W przypadkach ciężkiego przebiegu (rozszerzone zmiany szczególnie twarzy, z zajęciem okolicy oka lub ucha, towarzyszące atopowe zapalenie skóry, nasilone objawy ogólne) można zastosować dożylne leczenie acyklowirem w dawce 5 mg/kg co 8 godzin przez 7-10 dni.

Przy opryszczce nawrotowej, przy pojawianiu się zmian skórnych, stosuje się acyklowir w tej samej dawce (200 mg 5 razy dziennie).

U części pacjentów ze zmianami nawrotowymi można włączać tzw. leczenie profilaktyczne, którego celem jest zmniejszenie tendencji do nawrotów zmian. W Polsce do tego celu najczęściej stosowanym lekiem o potwierdzonej skuteczności jest acyklowir, zalecany w dawce 2 razy 400 mg na dzień. Za okres minimalny leczenia uważa się 6 miesięcy, niektórzy autorzy proponują odstawienie leku po tym okresie i ocenę skuteczności terapii. Inni klinicyści polecają dłuższy okres leczenia profilaktycznego.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest zachowanie ostrożności, należy zwrócić uwagę na odpowiedni poziom nawodnienia pacjenta. W przypadkach nasilonej choroby nerek, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, wskazane jest kontrolowanie klirensu kreatyniny.

Acyklowir bywa także stosowany miejscowo w postaci 5% kremu. Preparaty te wykazują działanie łagodzące, przyspieszają gojenie zmian. Dodatek hydrokortisonu do preparatu miejscowego poprawiał wyniki terapeutyczne^[12]. Istnieją badania, które wskazują za zasadne zewnętrzne stosowanie preparatów z acyklowirem zarówno we wczesnych, jak i późniejszych etapach nawrotów opryszczki zwykłej^[13].

Poszukuje się także nowych form farmaceutycznych, jak tabletki dopoliczkowe, przeznaczone dla pacjentów z formą śluzówkową opryszczki wargowej – badanie przeprowadzone przez Bieberta i wsp. wskazuje na skuteczność takiej postaci acyklowiru^[14].

Zastosowanie acyklowiru u kobiet ciężarnych

Ocenia się, że 1/5 kobiet ciężarnych na świecie jest zakażona HSV, co wiąże się z ryzykiem dla płodu i noworodka, szczególnie gdy u kobiety jest to zakażenie pierwotne lub reaktywacja zakażenia przypadająca na czas porodu lub wiek noworodkowy dziecka.

Acyklowir może być stosowany w leczeniu kobiet ciężarnych, należy do leków kategorii B według FDA. Badanie retrospektywne przeprowadzone przez Pasternaka i wsp., w którym oceniono ponad 1500 ciąż, w których w pierwszym trymestrze stosowano acyklowir, nie wykazało różnic w występowaniu wad wrodzonych w porównaniu z ogólną populacją^[15].

Bezwzględny wskazaniem do włączenia leczenia przeciwwirusowego jest zakażenie pierwotne HSV u ciężarnej. To leczenie redukuje prawdopodobieństwo ciężkiego

przebiegu choroby, jak również minimalizuje ryzyko dla płodu^[16]. Obecnie coraz częściej leczenie przeciwwirusowe wprowadza się również w przypadku infekcji nawrotowej, jako że obecność aktywnych zmian opryszczkowych w obrębie narządów płciowych kobiety w okresie okołoporodowym stanowi wskazanie do zakończenia ciąży cięciem cesarskim. W leczeniu poleca się stosowanie schematów, takich jak u kobiet nieciężarnych.

U noworodka ze stwierdzonym zakażeniem HSV stosuje się acyklowir w postaci doustnej w dawce 60 mg/kg na dobę przez okres do 3 tygodni, a następnie, w celu zapobiegania nawrotom zakażenia, leczenie kontynuuje się doustnie przez pierwszy rok życia.

Dodatkowe wskazania do leczenia acyklowirem

W związku z tym, że z infekcją wirusem opryszczki zwykłej wiąże się część przypadków rumienia wielopostaciowego, w tej jednostce chorobowej także wprowadza się leczenie przeciwwirusowe. Zastosowanie acyklowiru w dawce 2 razy 400 mg przez 6 miesięcy wykazało potencjalne możliwości uzyskania ograniczenia lub zahamowania nawrotów rumienia wielopostaciowego^[17].

Podjęmowano także próby stosowania acyklowiru w łupieżu różowym Giberta, wywołanym przez HHV-6 i HHV-7. Wiele badań podaje skuteczność takiego postępowania, m.in. w pracy Ganguly i wsp. acyklowir w badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, pozwolił na uzyskanie całkowitego wyleczenia u 53% i 87% odpowiednio w 7. i 14. dniu od wprowadzenia leczenia. W grupie nieleczonej po takim samym czasie uzyskano odpowiednio 10% i 33%^[18]. Trwa debata odnośnie do porównania skuteczności dawek niskich acyklowiru 400 mg i dawki 800 mg 5 razy dziennie przez 7 dni^[19,20].

Zabiegi z zakresu dermatologii estetycznej mogą indukować nawroty opryszczki

zwykłej^[21]. Nie ma ustalonych wytycznych dotyczących dawek, jednak wielu klinicystów włącza u pacjentów acyklowir doustnie w dawce 400 mg 2 razy dziennie na 2-3 dni przed planowanym zabiegiem.

Piśmiennictwo:

1. Löwhagen GB, Tunbäck, Bergström T. Proportion of herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 among genital and extragenital HSV isolates. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(2):118-20.
2. Corey L. Herpes Simplex Virus. Mandell GI, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2005. Vol 2: 1762-80.
3. Kimberlin DW, Rouse DJ. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med.* 2004 May 6. 350(19):1970-7.
4. Xu F, Lee FK, Morrow RA, Sternberg MR, Luther KE, Dubin G, Markowitz LE. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States. *J Pediatr.* 2007 Oct; 151(4):374-7.
5. Mark KE, Wald A, Magaret AS, Selke S, Olin L, Huang ML. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis.* 2008 Oct 15. 198(8):1141-9.
6. Beutner KR. Rational use of acyclovir in the treatment of mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *Semin Dermatol.* 1992 Sep; 11(3):256-60.
7. Hayton E, Wakerley B, Bowler IC, Bogdanovic M, Adcock JE. Successful outcome of Epstein-Barr virus encephalitis managed with bilateral craniectomy, corticosteroids and acyclovir. *Pract Neurol.* 2012 Aug; 12(4):234-7.
8. Tynell E, Aurelius E, Brandell A, Julander I, Wood M, Yao QY, Rickinson A, Akerlund B, Andersson J. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 1996 Aug; 174(2):324-31.
9. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2.
10. Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, Hughes JP, Thomas KK, Mujugira A i wsp. Daily Acyclovir Delays HIV-1 Disease Progression Among HIV-1/HSV-2 Dually-Infected Persons: A Randomized Trial. *Lancet.* 2010 March 6; 375(9717): 824-833.
11. Szenborn L, Kraszewska-Glomba B, Jackowska T, Duszczek E, Majda-Stanisławska E, Marczyńska M i wsp. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother.* 2016 Feb;22(2):65-71.
12. Hull CM, Brunton S. The role of topical 5% acyclovir and 1% hydrocortisone cream (Xerese™) in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *Postgrad Med.* 2010 Sep ; 122(5):1-6.
13. Fiddian AP, Yeo JM, Stubbings R, Dean D. Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 May 28;286(6379):1699-701.
14. Bieber T, Chosidow O, Bodsworth N, Tying S, Hercogova J, Bloch M i wsp. LIP Study Group. Efficacy and safety of aciclovir mucoadhesive buccal tablet in immunocompetent patients with labial herpes (LIP Trial): a double-blind, placebo-controlled, self-initiated trial. *J Drugs Dermatol.* 2014 Jul; 13(7):791-8.
15. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* 2010 Aug 25;304(8):859-66.
16. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007 Jun; 196(2):89-94.
17. Tatnall FM, Schofield JK, Leigh IM. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol.* 1995 Feb; 132(2):267-70.
18. Ganguly S. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy of Oral Acyclovir in the Treatment of Pityriasis Rosea. *J Clin Diagn Res.* 2014 May;8(5):YC01-4.
19. Rassai SI, Feily A, Sina N, Abtahian S. Low dose of acyclovir may be an effective treatment against pityriasis rosea: a random investigator-blind clinical trial on 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jan;25(1):24-6.
20. Drago FI, Vecchio F, Rebora A. Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jan;54(1):82-5.
21. Gazzola R, Pasini L, Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet Surg J.* 2012 Aug;32(6):770-2.

Raphi Shavit

Dyrektor Generalny firmy Novoxel

Tixel® – historia odkrycia.

Laserowy zabieg frakcyjny CO₂ bez użycia lasera

Dr Michael Slatkine studiował fizykę na Hebrajskim Uniwersytecie i uzyskał tytuł doktora nauk fizycznych w Instytucie Weizmana. Po studiach swoje pierwsze kroki skierował do firmy Sharplan Laser Industries – izraelskiego pioniera w laserach medycznych, który później rozwinął się i współtworzył kilka firm o międzynarodowej sławie. Slatkine opatentował wiele wynalazków, charakteryzujących się oryginalnością i prostotą. Większość z nich to wynalazki w stylu „jak to się stało, że nikt do tej pory na to nie wpadł?”. Nigdy nie stronił od opracowań, które były trudne do zaimplementowania. Jego zdaniem da się wykonać każde odkrycie, mające rozwiązanie zgodne z prawami fizyki. Wspólną cechą jego odkryć jest prostota i kreatywna idea, zastępująca złożone i drogie produkty. Slatkine jest również malarzem.



Ryc. 1. Zabieg z użyciem aparatu Tixel®.

Odkrycie aparatury

Idea pojawiła się w jego umyśle około 5 lat temu. Była uderzająca w swojej prostocie i trudna w implementacji: należało wykonać mały metaliczny element („końcówkę”), mający geometrię mikropiramid, które mogłyby służyć jako substytut laserów CO₂, stosowanych w zabiegach medycyny estetycznej. Końcówka miała wytworzyć w skórze kontrolowany efekt termiczny, podobny do laserowego.

Slatkine wykonał obliczenia i odkrył, że krótkotrwały kontakt gorącej końcówki (400°C) ze skórą spowoduje reakcję prawie identyczną z działaniem wiązki lasera. Na podstawie kalkulacji wywnioskował, że końcówka powinna pozwolić na przeprowadzenie bezpiecznego, mało bolesnego zabiegu, nie wymagającego znieczulenia i bez żadnego promieniowania, które mogłoby być szkodliwe dla oczu. Koszt powinien być niższy, urządzenie zwarte i nieduże, przyjazne zarówno dla lekarza, jak i dla pacjenta.

Zastosowanie komercyjne

Pijąc swoje espresso nie miał wątpliwości, że rynek dla jego wynalazku to miliony dolarów rocznie. Jak zwykle w przypadku

ważnych wynalazków, pojawiły się również dodatkowe okrycia.

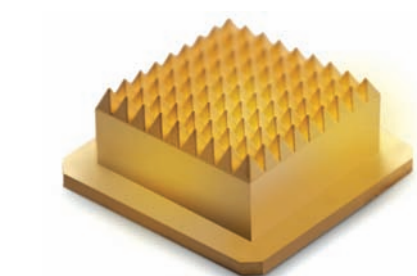
„Dodatkowym, ważnym zastosowaniem wynalazku jest możliwość zwiększenia przenikalności skóry dla substancji nakładanych miejscowo”

Zabiegi

Lasery w medycynie estetycznej stosowane są dość powszechnie, szczególnie do odmładzania skóry i usuwania zmarszczek. Rozmiar rynku szacowany jest na pół miliarda dolarów. Do tego celu zostało zaprojektowane pierwsze wykonanie końcówki termicznej.

Slatkine był dobrze zaznajomiony z fizyką laserów i reakcją skóry na działanie wiązki laserowej. Gdy wiązka lasera pada na skórę przez krótki okres czasu, w wyniku podgrzewania wody w górnych jej warstwach tworzy się mikroskopijna eksplozja. W procesie tym uwalnia się dużo ciepła i gojenie tak wytworzonego krateru trwa około tygodnia. Proces gojenia aktywuje fizjologiczne mechanizmy, powodujące stopniową regenerację skóry, poprawę struktury powierzchni skóry i redukcję zmarszczek.

Chociaż laser uważany jest za złoty standard, ponieważ wyniki są bardzo dobre, ma on swoje ograniczenia: w wyniku mikroskopijnych eksplozji uwalnia się bardzo dużo ciepła, któremu towarzyszy ból, co wymaga sto-



Ryc. 2. Końcówka o geometrii mikropiramid.

sowania mocnego znieczulenia. Światło lasera jest groźne dla oczu, co powoduje, że zarówno operator, personel pomocniczy, jak i pacjent muszą mieć nałożone okulary ochronne. Nie można również umawiać zabiegów w czasie letnim ze względu na ryzyko wynikające z opalania skóry. Po zabiegu pacjent musi pozostać w domu z powodu odczucia oparzenia, które trwa przez kilka dni. Dodatkowo urządzenia laserowe są zwykle drogie i duże, a ich konserwacja – skomplikowana.

Dotychczas nie pojawiły się żadne alternatywne metody, które byłyby w stanie oddziaływać na skórę w podobny sposób jak laser. Istnieją oczywiście technologie RF, ale ich efekt jest inny.

Slatkine przez lata szukał rozwiązania niedociągnięć zabiegów laserowych, a w szczególności ich nadmiernej reakcji energetycznej, spowodowanej mikroeksplozją. Była nim właśnie wymyślona końcówka. Produkt otrzymał nazwę Tixel®.



Dr Michael Slatkine
wynalazca



Raphi Shavit
CEO



Jacob Zlochover
dyrektor

W 2011 roku Slatkine i jego kolega Jacob Zlochover założyli firmę Novoxel®. Następnie dołączył do niej Raphi Shavit, jako inwestor i CEO. Rozwój technologiczny trwał trzy lata. Zespół inżynierów zastosował najnowsze rozwiązania, w szczególności z inżynierii materiałowej i metalurgii, jak również z dziedziny mechaniki, termodynamiki oraz systemów sterowania i oprogramowania. W wyniku tego procesu powstało innowacyjne urządzenie, znacznie bardziej ekonomiczne niż laser, bezpieczne, przenośne i łatwe w użyciu.

Rozwiązanie inżynierskie

Końcówka wykonana jest z materiału metalicznego o wysokiej przewodności termicznej, pokrytego cienką warstwą czystego złota. Źródłem energii jest grzałka ceramiczna wielkości monety, dociskana do tylnej płaszczyzny końcówki. Kilkumilisekundowy kontakt końcówki ze skórą zapewnia precyzyjny silnik o wadze 300 gramów. Gdy ostre wierzchołki piramid dotkną skóry, następuje połączenie termiczne, w wyniku którego energia cieplna przepływa do skóry. Ponieważ proces nie jest związany w mikroeksplozją, jego wynik jest dobrze kontrolowany i nie towarzyszy mu oparzenie ani zwęglenie. Wykonanie zabiegu jest przyjazne zarówno dla lekarza, jak i dla pacjenta, poziom bólu jest niski i nie jest wymagane znieczulenie. Nie ma ryzyka dla oczu i nie ma potrzeby pozostawiania w domu po zabiegu. Tixel® jest obecnie opatentowany i sprzedawany w wielu krajach.



Ryc. 3. System frakcyjny Tixel®.

„Nie ma innej skutecznej, nieinwazyjnej i niedrożej metody, która byłaby w stanie wytworzyć takie otwarte kanały, jak po działaniu aparatu Tixel®”

Doświadczenie kliniczne

Od początku firma współpracuje z dr Nathalie Fournier z Francji i dr Moniką Elman z Izraela, których doświadczenie kliniczne jest nieocenione. Wykonały one dziesiątki zabiegów. W publikacji, która ukazała się w *Journal of Cosmetic and Laser Surgery*, obie donoszą o doskonałych wynikach zabiegów, jak również o wysokiej satysfakcji pacjentów. Do grona doradców dołączyło obecnie również trzech lekarzy z USA.

Przenikanie leków, witamin i kosmetyków przez skórę

Innym ważnym zastosowaniem wynalazku jest zwiększenie przenikalności skóry dla substancji nakładanych na jej powierzchnię. Zewnętrzna warstwa skóry jest skuteczną barierą, która uniemożliwia przenikanie większości typów substancji do wnętrza skóry. Nasze badania wykazały, że po odpowiednim wykonaniu zabiegu Tixel® w skórze wytwarzane są mikroskopijne kanały, bez bólu, krwawienia i efektów ubocznych. Kanały te pozostają otwarte przez kolejne 6 godzin i można przez nie dostarczać do skóry takie substancje jak: witaminy, leki czy kosmetyki. Ten rodzaj działania jest unikalny dla aparatu Tixel®. Nie ma innej skutecznej, nieinwazyjnej i niedrożej metody, która byłaby w stanie wytworzyć takie otwarte kanały, jak po działaniu aparatu Tixel®. Producent pracuje obecnie nad dalszym rozwojem tego zastosowania wraz z firmami farmaceutycznymi oraz współpracując ściśle z prof. Amnon Sintov (Uniwersytet Ben Guriona, Izrael) i dr Mają Hofmann (Szpital Charité w Berlinie, Niemcy).

lek. med. Katarzyna Podolec
prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Diagnostyka czerniaka skóry za pomocą dermatoskopii i wideodermatoskopii

W związku ze wzrastającą w Europie zapadalnością na czerniaka skóry oraz rosnącą świadomością społeczną, coraz większa liczba pacjentów zgłasza się celem oceny niepokojących ich zmian skórnych. Najczęściej ocenie poddawane są znamiona barwnikowe, występujące powszechnie w populacji polskiej. Przeciętnie u każdego człowieka stwierdza się około 20 znamion, jednak rozbieżności są bardzo duże. U niektórych pacjentów stwierdza się ponad 100 znamion, a u innych zaledwie kilka. U każdego z pacjentów powinno się dokonać analizy dermatoskopowej wszystkich barwnikowych zmian skórnych.

Mikroskopowe badania powierzchni skóry *in vivo* zapoczątkowane zostały już w 1663 roku, kiedy Johan C. Kolhaus odkrył drobne naczynia krwionośne w obrębie wałków paznokciowych za pomocą mikroskopu świetlnego. Pierwszy dokładny opis możliwości mikroskopowej oceny powierzchni skóry został przedstawiony przez Saphiera, który też po raz pierwszy latach 20. XX wieku wprowadził pojęcie „dermatoskopia”. Od tego czasu popularność zyskały dwuokularowe mikroskopy z bocznym źródłem światła, wykorzystywane przez długi czas jedynie celem kapilaroskopii, następnie, bez większych sukcesów, w ocenie zapalnych zmian skórnych głównie w przebiegu kiły oraz gruźlicy. Do-

piero w 1951 roku w USA L. Goldman opisał po raz pierwszy obraz dermatoskopowy znamion melanocytowych. Gwałtowny rozwój dermatoskopii jako oceny zmian melanocytowych skóry nastąpił jednak w latach 80. XX wieku, głównie dzięki pracom P. Soyer'a oraz H. Pehambergera. Kolejnym krokiem stało się wprowadzenie wideodermatoskopii jako techniki umożliwiającej rejestrowanie i porównywanie zdjęć wybranych zmian skórnych, umożliwiając dermatologom diagnostykę wczesnych stadiów czerniaka skóry.

We współczesnej praktyce dermatologicznej dermatoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) uznawana jest za najprostszą, nieinwazyjną, łatwo powtarzalną metodę

oceny *in vivo* struktur w obrębie naskórka i skóry właściwej. Polega ona na obserwacji struktur oraz kolorów naskórka i skóry właściwej, wykorzystując powiększenia rzędu 10-20 razy w tradycyjnych dermoskopach ręcznych oraz 10-170 razy w wideodermatoskopach. Znaczną popularność zyskują obecnie dermatoskopy, służące jako przystawki do smartfonów. W czasie badania dermoskopowego oświetlenie zmian skórnych uzyskuje się z zastosowaniem światła niespolaryzowanego oraz imersji lub światła spolaryzowanego. Takie sposoby oświetlenia zmian pozwalają na redukcję odbicia i rozproszenia światła przez warstwę rogową naskórka, umożliwiając obserwację głębiej położonych struktur. Zapewnia to możliwość obserwacji zmian zarówno metodą kontaktową, jak i bezkontaktową (bez konieczności przyłożenia płytki kontaktowej dermatoskopu bezpośrednio do zmiany skórnej). Obecnie dostępne na rynku dermatoskopy ręczne oraz wideodermatoskopy często posiadają możliwość przełączania opisywanych rodzajów podświetlenia celem lepszego uwidocznienia zmiany. Wprowadzenie funkcji oświetlenia polaryzacyjnego do standardowych dermatoskopów imersyjnych umożliwia dodatkowe uwidocznienie struktur krystalicznych, pseudocyst oraz lepsze uwidocznienie drobnych naczyń, nie wpływając znacznie na czas badania.

Zastosowania wideodermatoskopii umożliwia lekarzom obserwowanie zmian skórnych w większych powiększeniach niż w przypadku dermatoskopów ręcznych, jak również po-

zwala na sekwencyjną obserwację zmian w czasie. W odróżnieniu od dermoskopów mających połączenie ze smartfonami, nowoczesne wideodermatoskopy zwykle posiadają możliwość stworzenia „mapy” zmian skórnych pacjenta w celu dokładnej i regularnej obserwacji. W sekwencyjnie wykonywanych badaniach wideodermoskopowych istnieje możliwość dokładnego porównania wykonanych obrazów celem oceny zachodzących w nich zmian, które mogą świadczyć o procesie nowotworowym. Obecnie trwają intensywne prace nad udoskonalaniem istniejących już programów, służących do oceny zmian barwnikowych, które mogą służyć lekarzom jako narzędzie dodatkowe w stratyfikacji ryzyka obserwowanej zmiany skórnej.

W czasie badania dermoskopowego pierwszym stopniem oceny jest stwierdzenie, czy zmiana skórna ma charakter melanocytowy czy niemelanocytowy. Po zakwalifikowaniu zmiany do jednej z wyżej wymienionych grup, w drugim stopniu oceny należy zdecydować, czy zmiana jest łagodna, podejrzana czy złośliwa. W tym celu stworzone zostały algorytmy dermoskopowej oceny zmian skórnych.

W stopniu pierwszym oceny dermoskopowej, mającym na celu potwierdzenie lub wykluczenie melanocytowego podłoża zmiany, pierwszym etapem algorytmu jest ocena obserwowanej zmiany skórnej pod kątem występowania struktur najczęściej mających tło melanocytowe, czyli: siatki barwnikowej, ciałek skupionych, pseudosiatki oraz smug gałązkowatych. W znamionach

Tab. 1. Reguła ABCD.

Cecha	Komentarz	Punkty	Ważność
Asymetria	Asymetria w żadnej, 1 lub 2 osiach	0-2	1,3
Granica	Ostro odcięty brak układu barwnika w 1-8 segmentach	0-8	0,1
Kolor	Biały, czerwony, jasnobrązowy, ciemnobrązowy, czarny, szaroniebieski	1-6	0,5
Elementy strukturalne	Siatka barwnikowa, pola o zatartej strukturze, ciałka skupione, kropki, smugi gałązkowate	1-5	0,5

o lokalizacji akralnej obserwowany jest najczęściej wzorzec równoległy. W przypadku wykluczenia występowania struktur o typie siatki barwnikowej, ciałek skupionych oraz smug gałęzkowatych zmiana obserwowana jest w kierunku obecności homogennego stalowoniebieskiego zabarwienia, odpowiadającego znamieniu błękitnemu.

Drugim etapem algorytmu jest wykluczenie obecności raka podstawnokomórkowego skóry. Raki te cechuje występowanie struktur o wyglądzie liścia klonu, popielatoszarych owalnych struktur, struktur o wyglądzie koła ze szprychami, owrzodzeń oraz charakterystycznych szerokich, często rozgałęzionych (drzewkowatych) naczyń krwionośnych.

Kolejny krok algorytmu poświęcony jest ocenie obecności pseudocyst rogowych, krypt, ujść pseudomieszków i naczyń krwionośnych o kształcie spinki do włosów charakterystycznych dla brodawek łojotokowych. Rzadziej w brodawkach obserwuje się struktury przypominające zakręty i bruzdy (szczeliny, struktury mózgoidalne), wzór przypominający odcisk palca, a w płaskich zmianach tzw. brzeg wygryziony przez mole lub brzeg przypominający galaretkę. W niektórych przypadkach struktury przypominające siatkę barwnikową mogą utrudnić lub nawet uniemożliwić ocenę dermatoskopową.

Zmiany naczyniowe, naczyniaki oraz naczyniaki rogowaciejące identyfikowane są na podstawie obecności czerwonych, czerwono-niebieskich i czerwono-czarnych zatok i globul.

Etapami piątym i szóstym algorytmu jest ocena występowania specyficznych naczyń

krwionośnych. W etapie piątym oceniana jest obecność naczyń krwionośnych typowych dla niemelanocytowych zmian skórnych: naczyń o typie spinki do włosów, kłębuszkowatych, spiralnych oraz o typie korony. W etapie szóstym zmiana skórna oceniana jest pod kątem występowania naczyń krwionośnych o morfologii typowej dla zmian melanocytowych. Do tej grupy zalicza się: naczynia kropki (szpilkowate), naczynia przecinki, naczynia linijne nieregularne i heliakalne.

Po przejściu wszystkich wyżej wymienionych etapów, jeżeli stwierdzone zostanie występowanie zmian skórnych niewykazujących cech kwalifikujących do poszczególnych grup, należy poddać je ocenie jak zmiany melanocytowe.

Wyżej przedstawiony algorytm pozwala na wyodrębnienie większości zmian melanocytowych spośród obserwowanych zmian skórnych. Celem oceny potencjalnej złośliwości obserwowanych zmian, w drugim stopniu algorytmu, najczęściej wykorzystywane są: skala ABCD, algorytm Menziesa, włoska skala 7-punktowa, skala 3-punktowa lub analiza wzorca.

Najstarszym z algorytmów oceny zmian melanocytowych jest szeroko wykorzystywana reguła ABCD, zaproponowana w 1994 roku przez W. Stolza. W większości przypadków pozwala ona odpowiedzieć na

Tab. 2. TDS – całkowity wskaźnik dermatoskopowy.

Wynik	Interpretacja
<4,75	Łagodne znamię melanocytowe
4,75-5,45	Podejrzana zmiana, zalecana kontrola
>5,45	Wysoce podejrzana zmiana, zalecane usunięcie chirurgiczne

Tab. 3. Skala 7-punktowa.

Kryteria większe	Punkty
Atypowa siatka barwnikowa	2
Objaw welonu	2
Atypowy wzorzec naczyniowy	2
Kryteria mniejsze	Punkty
Nieregularne wypustki	1
Nieregularne kropki i ciałka skupione	1
Nieregularne plamy	1
Struktury regresji	1

pytanie, czy obserwowana zmiana jest łagodna, podejrzana czy złośliwa, jak również niekiedy ułatwia współpracę z pacjentem w celu obserwacji zmian skórnych. Reguła ta opiera się na analizie 4 głównych kryteriów dermatoskopowych, kolejno: A – asymetria, B – granica (*border*), C – kolor (*colour*), D – struktury różnicujące (*differential structures*). Na podstawie 4 głównych kryteriów oceniany jest całkowity wskaźnik dermatoskopowy – TDS (*Total Dermoscopy Score*) (Tab. 1). Im większa asymetria, liczba kolorów, bardziej nieregularna granica oraz liczba elementów strukturalnych, tym wyższy wynik TDS, a zarazem większe ryzyko złośliwości (Tab. 2). Wraz z rozwojem wideodermatoskopii omawiana skala poszerzona została o kryterium E – odpowiadające ewolucji obserwowanej zmiany w czasie lub jej elewacji nad powierzchnię skóry niezmienionej.

Do szeroko wykorzystywanych w praktyce dermatologicznej algorytmów oceny zmian barwnikowych należy skala włoska 7-punktowa, w której oceniane są kolejno kryteria większe: występowanie atypowej siatki barwnikowej, objawu welonu lub atypowego wzorca naczyńowego. Za spełnienie każdego z kryteriów większych nadawane jest kolejno po 2 punkty. Do ocenianych następnie kryteriów mniejszych zalicza się: nieregularne wypustki, nieregularne kropki i ciałka skupione, nieregularne plamy i struk-

tury regresji. Wystąpienie każdej ze struktur kryteriów małych oceniane jest jako dodatkowy 1 punkt. W założeniu skali 7-punktowej zmiana oceniana na minimum 3 punkty sugeruje podejrzenie czerniaka (Tab. 3).

Zbliżonym systemem oceny zmian barwnikowych jest reguła określona jako „Metoda Menziesa”, dzieląca objawy dermatoskopowe na kryteria wykluczające oraz potwierdzające. Do pierwszych zalicza się jedynie występowanie wyłącznie jednej barwy w obrębie zmiany melanocytowej (jasnobrązowa, ciemnobrązowa, czerwona, czarna, szara i niebieska) oraz symetrię wzorca barwnikowego. Do kryteriów potwierdzających obecność czerniaka zalicza się: objaw welonu, liczne brązowe kropki, pseudowypustki, promieniste rozchodzenie się smug, depigmentację bliznopodobną, obwodowe czarne kropki i ciałka skupione, wielobarwność (5-6 kolorów: szary, czarny, niebieski, jasno- lub ciemnobrązowy, czerwony), liczne niebieskoszare kropki przypominające ziarna pieprzu, poszerzenie siatki barwnikowej (Tab. 4).

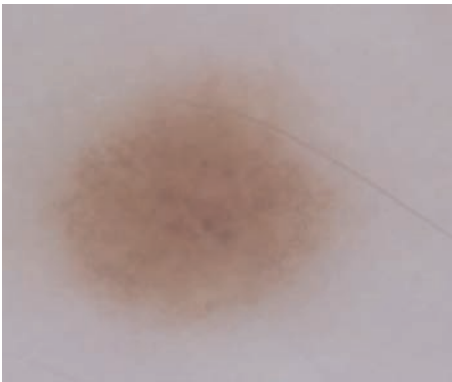
Najnowszymi regułami oceny zmian barwnikowych są skala 3-stopniowa oraz analiza wzorca. W 3-stopniowej skali podstawę oceny zmian skórnych stanowi analiza w kierunku obecności asymetrii koloru i struktury, atypowej siatki oraz struktur o niebiesko-białym zabarwieniu (biało-nie-

Tab. 4. Metoda Menziesa.

Kryteria wykluczające	Kryteria potwierdzające
Symetria wzorca barwnikowego Obecność wyłącznie jednej barwy (szary, czarny, niebieski, jasno- lub ciemnobrązowy, czerwony)	Objaw welonu Liczne brązowe kropki Pseudowypustki Promieniste rozchodzenie się smug Depigmentacja bliznopodobna Obwodowe czarne kropki i ciałka skupione Wielobarwność (5-6 kolorów: szary, czarny, niebieski, jasno- lub ciemnobrązowy, czerwony) Liczne niebieskoszare kropki, przypominające ziarna pieprzu Poszerzenie siatki barwnikowej (przypominające struny)

bieskiego welonu oraz struktur regresyjnych). Stwierdzenie minimum 2 z 3 wymienionych struktur nasuwa podejrzenie czerniaka skóry lub raka podstawnokomórkowego. Wspomniana zmodyfikowana analiza wzorca – coraz częściej wykorzystywana w praktyce dermatologicznej – bazuje na założeniu występowania 5 podstawowych struktur: linie, pseudopodia, globule, kropki i koła. Struktury te, występując w sposób powtarzalny w zmianach skórnych, tworzą specyficzne wzorce. Dzięki ocenie wzorca oraz specyficznego dla niego koloru można rozpoznać zmianę skórą jako łagodną lub złośliwą – często cechującą się znacznym chaosem w obrazie dermoskopowym.

Niezwykle ważną zasadą w dermatoskopii jest konieczność oceny dermatoskopowej wszystkich, a nie tylko niepokojących pacjenta zmian skórnych. W wykonanych badaniach udowodniono, iż badanie dermoskopowe skóry wydłuża czas badania pacjenta o jedyne 72 sekundy, zwiększając dokładność rozpoznania zmian nowotworowych skóry o około 30%. Regularna obserwacja dermoskopowa zarówno zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia wczesnego stadium czerniaka, jak również pozwala radykalnie zmniejszyć ilość niepotrzebnych zabiegów chirurgicznego usuwania zmian barwnikowych. Najczęściej obserwowanymi zmianami melanocytowymi są nabyte łagodne znamiona barwnikowe, które zgodnie z regułami algorytmu cechowało będzie występo-



Ryc. 1. Łagodne nabyte znamię barwnikowe.

wanie siatki barwnikowej, ciałek skupionych, pseudosiatki oraz smug gałązkowatych.

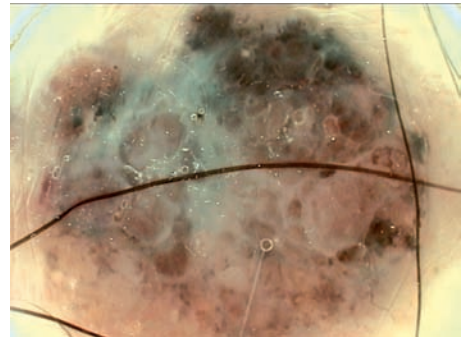
Na ryc. 1 widoczne jest nabyte łagodne znamię barwnikowe o strukturze siatki barwnikowej z pojedynczymi ciałkami skupionymi, widocznymi w centrum zmiany. W obserwowanej zmianie skórnej widziany w dermatoskopii obraz siatki barwnikowej wynika z sinusoidalnego przebiegu granicy skórno-naskórkowej, w której, w warstwie podstawnej naskórka, zlokalizowane są wydłowane melaniną komórki. W znamionach melanocytowych z regularnymi, długimi, wysyconymi melaniną soplami naskórkowymi widoczny będzie typowy obraz „plastra miodu” (siatki barwnikowej). Otwory siatki odpowiadają szczytom brodawek skórnych, utworzonych przez stosunkowo mało zabarwione keratynocyty. Struktura plastru miodu powinna być monochromatyczna, o zbliżonych kształtem i rozmiarem otwo-

Tab. 5. Wzór obliczenia TDS dla znamienia numer 1.

Cecha	Komentarz	Punkty	Wynik oceny	Ważność	Suma
Asymetria	Asymetria w żadnej, 1 lub 2 osiach	0-2	0	1,3	0
Granica	Ostro odcięty brak układu barwnika w 1-8 segmentach	0-8	0	0,1	0
Kolor	Biały, czerwony, jasnobrązowy, ciemnobrązowy, czarny, szaroniebieski	1-6	1	0,5	0,5
Elementy strukturalne	Siatka barwnikowa, pola o zatartej strukturze, ciałka skupione, kropki, smugi gałązkowate	1-5	2	0,5	1

rach oraz łagodnie odgraniczonym brzegu. Widoczne w centrum opisywanego znamienia globularne struktury, określane jako ciała skupione, podobnie jak siatka barwnikowa stanowią struktury typowe dla zmian melanocytowych. W badaniu histopatologicznym odpowiadają one gniazdom silniej wybarwionych melanocytów wielkości minimum 0,1 mm, zlokalizowanych głównie w głębokich warstwach naskórka lub powierzchownych warstwach skóry właściwej.

Zupełnie inny obraz zmiany skórnej widoczny jest na ryc. 2. Stosując 2-stopniowy algorytm oceny zmiany, w pierwszym stopniu w jej obrębie stwierdzić można delikatną siatkę barwnikową w górnym biegunie zmiany, pojedyncze, asymetrycznie rozmieszczone smugi oraz ciemno wybarwione globule (ciała skupione). Występowanie wymienionych struktur pozwala na określenie zmiany jako melanocytowej. Oceniając zmianę w skali 3-stopniowej, możemy stwierdzić wyraźnie zaznaczoną asymetrię i białoniebieskie zamglenie, widoczne w centrum zmiany (objaw welonu). Stwierdzenie wymienionych cech sugeruje rozpoznanie zmiany złośliwej – w tym przypadku czerniaka skóry. Podobny rezultat osiągany jest z za-



Ryc. 2. Czerniak skóry.

stosowaniem pozostałych algorytmów oceny dermatoskopowej melanocytowych zmian skórnych. W opisywanej wyżej włoskiej skali 7-stopniowej, w obrębie zmiany skórnej widoczne są atypowe struktury naczyniowe, objaw welonu, nieregularne kropki i ciała skupione, nieregularne wypustki oraz struktury regresji. Zgodnie z algorytmiczną oceną szacowaną na 6 punktów, zmiana skórna powinna zostać usunięta ze względu na duże prawdopodobieństwo obecności procesu nowotworowego (czerniak skóry).

Dzięki dermatoskopii możliwe jest obecnie nie tylko przeprowadzenie diagnostyki różnicowej zmian melanocytowych. Metodę tę wykorzystywać można celem diagnostyki



Ryc. 3. Rak podstawnokomórkowy skóry.

m.in. brodawek łojotokowych, zmian naczyniowych oraz niemelanocytowych nowotworów skóry.

Widoczna na ryc. 3 zmiana skórna, poddana ocenie 2-stopniowego algorytmu, w pierwszym etapie oceny nie wykazuje obecności struktur typowych dla zmiany o budowie melanocytowej. W obrębie ogniska nie stwierdza się obecności siatki barwnikowej, pseudosiatki, ciałek skupionych, smug gałązkowatych ani wzorca równoległego. W ocenie dermoskopowej, zgodnie z kolejnymi etapami algorytmu, widoczne są drobne owrzodzenia oraz grube drzewkowate naczynia. Stwierdzenie wyżej wymienionych struktur przy braku obecności struktur typowych dla zmian melanocytowych nasuwa podejrzenie raka podstawnomórkowego skóry.

Zastosowanie dermatoskopii pozwala na szybką, powtarzalną, a zarazem niedrogą ocenę barwnikowych zmian skóry. Metoda ta zyskuje dużą popularność zarówno wśród lekarzy dermatologów, jak również coraz częściej wśród onkologów oraz chirurgów. Badanie to, trwające przeciętnie poniżej 2 minut, zwiększa szansę wykrycia wczesnych, niewykrywalnych klinicznie stadiów czerniaka skóry oraz ułatwia postępowanie diagnostyczne w wielu innych jednostkach chorobowych.

Piśmiennictwo:

1. Menzies SW, Ingvar C, McCarthy WH. A sensitivity and specificity analysis of the surface microscopy features of invasive melanoma. *Melanoma Res.* 1996;6(1):55-62.
2. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions-a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol.* 2001;2(7):443-449.
3. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1877-1882.
4. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):1016-1020.
5. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002;3(3):159-165.
6. Gewirtzman AJ, Saurat JH, Braun RP. An evaluation of dermoscopy fluids and application techniques. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):59-63.
7. Agero AL, Taliencio S, Dusza SW, Salero C, Chu P, Marghoob AA. Conventional and polarized dermoscopy features of dermatofibroma. *Arch Dermatol.* 2006;142(11):1431-1437.
8. Wang SQ, Dusza SW, Scope A, Braun RP, Kopf AW, Marghoob AA. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2008;34(10):1389-1395.
9. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):669-676.
10. Rosendahl C, Tschandi P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermatoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1068-1073.
11. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):431-437.
12. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):361-374.
13. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol.* 2001;137(10):1343-1350.
14. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):377-386.
15. Terushkin V, Wang SQ. Mohs surgery for basal cell carcinoma assisted by dermoscopy: report of two cases. *Dermatol Surg.* 2009;35(12):2031-2035.
16. Robinson JK. Use of digital epiluminescence microscopy to help define the edge of lentigo maligna. *Arch Dermatol.* 2004;140(9):1095-1100.



dr n. med. Artur Bocian¹
lek. med. Przemysław Jasnowski²

¹ Klinika Estetyki Piersi
NZOZ PROMONT MED w Kielcach

² Medyk-Centrum w Częstochowie

Lipomodeling LipiVage, czyli zabiegi z przyszłością

Zabiegi liposukcji (czyli odsysania tłuszczu, by wyszczuplić ciało) znane są od dawna. Nowym odkryciem chirurgii estetycznej stało się powiększanie piersi własną tkanką tłuszczową, a system LipiVage zrewolucjonizował zabiegi lipotransferu.

Lipotransfer to „dwa w jednym”, czyli zabieg umożliwiający jednocześnie modelowanie sylwetki poprzez zmniejszanie nagromadzonej tkanki tłuszczowej oraz lokowanie jej od razu tam, gdzie zachodzi taka potrzeba. Może to być powiększenie biustu, jego symetryzacja, wypełnienie dekoltu czy rekonstrukcja piersi po operacjach onkologicznych – tłumaczą dr Artur Bocian i dr Przemysław Jasnowski, chirurdzy onkologiczni, którzy od lat zajmują się rekonstrukcjami po zabiegach z powodu nowotworu oraz estetycznym powiększaniem piersi i liposukcjami.

Po pierwsze – bezpiecznie i szybko

Do tej pory pobrana od pacjentki tkanka tłuszczowa, zanim doszło do jej transferu, przechodziła skomplikowaną procedurę. Dzięki systemowi LipiVage zabieg stał się szybki i bezpieczny. Pobranie tkanki odbywa się przy użyciu specjalnie zaprojektowanej kaniuli z systemem filtracji tłuszczu. Równocześnie odsysane są płyny. To dzięki tej budowie

uzyskujemy od razu gotowy do użycia koncentrat, który można wykorzystać w dalszych zabiegach. Zestaw LipiVage jest jednorazowy i całkowicie sterylny, więc daje pacjentom gwarancję, że uzyskany preparat tłuszczowy nie miał kontaktu ze światem zewnętrznym. Atutem jest także to, że przygotowany przez nowoczesny system koncentrat tłuszczu nie jest narażony na uszkodzenia, ma tę samą temperaturę i zawiera najwięcej komórek macierzystych – mówią dr Bocian i dr Jasnowski, którzy jako pierwsi w Polsce wykonują zabiegi, wykorzystując system LipiVage.

Bez brzucha, z większym biustem

Zabieg liposukcji i wszczepienia tkanki tłuszczowej odbywa się w znieczuleniu ogólnym. Wystarczą drobne nakłucia, by wprowadzić kaniulę pod skórę. Miejsca z jakich pozyskuje się tłuszcz, to na przykład fałdki na brzuchu czy tzw. „boczki” oraz uda i lędźwie. Można uzyskać widoczne wyszczuplenie tych okolic. Następnie tkanka podawana jest w miejsce prze-

znaczenia. W przypadku powiększenia piersi, tkanka tłuszczowa podawana jest pod gruczoł piersiowy, w mięsień piersiowy, pomiędzy skórę a gruczoł oraz wokół piersi.

W przeciwieństwie do zabiegów z wykorzystaniem implantów, podczas wypełniania czy rekonstrukcji piersi własnym tłuszczem nie ma nacięć i drobnych blizn wokół brodawki lub pod piersią. Konieczne nakłucia mają średnicę od 1,2 do 1,8 mm – tłumaczy dr Bocian – Podając własną tkankę tłuszczową do piersi, da się powiększyć biust o jeden rozmiar. Przy kolejnym zabiegu (może on być wykonany po 3 miesiącach) istnieje możliwość powiększenia biustu jeszcze bardziej. Uzyskuje się w ten sposób naturalny kształt biustu, który jest miękki w dotyku i ujędrniony, a skóra – bardziej elastyczna. Efekt powiększenia własnym tłuszczem utrzymuje się przed lata.

Cały świat

Chirurdzy na całym świecie korzystają z tej techniki, rozszerzając wskazania i doskonaląc ją. System LipiVage daje większą liczbę żywych komórek tłuszczowych i utrzymuje wyższy poziom aktywności enzymu wewnątrzkomórkowego w obrębie przeszczepów tłuszczowych. Wolny przeszczep tłuszczu, poza powiększeniem objętości czy

uzupełnieniem deformacji, służy do poprawy elastyczności i jędrności skóry piersi.

Ważna technika

Warto pamiętać, że zabiegi pobierania tłuszczu są powtarzalne, tzn. wykonanie zabiegu w danej części ciała nie przeszkadza w ponownym wykonaniu go za jakiś czas. Daje to chirurgowi możliwość lepszego i stałego lipomodelingu tych miejsc, z których pobierana jest tkanka tłuszczowa. Lepiej wykorzystujemy też otrzymany materiał do odbudowy objętości, zwiększenia elastyczności. Wszczepiając mniej pobranego tłuszczu w pewnych odstępach czasu, uzyskamy lepszy efekt ostateczny, niż jednorazowo podając dużo tkanki tłuszczowej w jedno miejsce – podkreśla dr Jasnowski. Na podstawie doniesień naukowych stwierdza się, że około 30% pacjentów wymaga ponownego przeszczepu tłuszczu, aby uzyskać zadowalający efekt kosmetyczny. Podanie mniejszej ilości tłuszczu powoduje lepsze gojenie, lepsze ukrwienie i większą szansę na adaptację tkanki.

Przyszłość zabiegów z wykorzystaniem własnej tkanki tłuszczowej i komórek macierzystych to naturalna regeneracja ciała, poprawa elastyczności i jędrności skóry – z pewnością będzie wykorzystywana także od wypełniania zmarszczek i bruzd, po poważne rekonstrukcje.

Dr n. med. Artur Bocian
specjalista chirurgii ogólnej i onkologicznej
Klinika Estetyki Piersi NZOZ PROMONT MED
Kielce ul. Chęcińska 40a
tel. 41 366 10 91
www.estetykapiersi.pl

**PROMONT
MED**
NZOZ centrum usług medycznych



Lek. med. Przemysław Jasnowski
specjalista chirurgii ogólnej i onkologicznej
Medyk-Centrum
Częstochowa ul. Al. Wolności 34
tel. 34 365 46 66
www.chirurgiapiersi.pl



lek. med. Diana Kupczyńska
dr n. med. Wojciech Rybak

ArsESTETICA – Klinika Medycyny Estetycznej i Lasoterapii
we Wrocławiu i Warszawie

Epidemiologia, patogeneza i leczenie przewlekłej niewydolności żylniej oraz żylniej choroby zatorowo-zakrzepowej

Bardzo popularnym defektem estetycznym, z którym pacjenci zgłaszają się do lekarzy medycyny estetycznej, są „pajączki naczyniowe” na skórze kończyn dolnych. Teleangiektazje nie tylko szpecą nasze nogi, ale mogą być pierwszym objawem rozwijającej się przewlekłej niewydolności żylniej. Żylaki pojawiają się wkrótce, natomiast już przy pierwszych niepokojących objawach należy wykonać badanie USG układu żylnego kończyn dolnych. Wspomniane badanie odpowie na pytanie, czy niezbędna jest interwencja chirurgiczna.

Żylaki jako choroba cywilizacyjna

Żylaki kończyn dolnych to jedna z najbardziej rozpowszechnionych chorób na świecie (w USA znajduje się na siódmym miejscu wśród 28 najczęstszych chorób przewlekłych). W Europie na przewlekłą niewydolność żylną w różnym stopniu zaawansowania cierpi co druga kobieta, 35% ludność czynnej zawodowo oraz 50% emerytów. Co ciekawe, u ludności afrykańskiej występuje ona 10-20 razy rzadziej. W Polsce, na podstawie badań A. Jawienia i wsp., częstość występowania przewlekłej niewydolności żylniej wynosi 51% u kobiet i 35% u mężczyzn. W powyższych badaniach żylaki koń-

czyn dolnych stwierdzono łącznie u 34% badanych, u 25 % występowały na obu kończynach. Co więcej, choroby żył to nie tylko problem społeczny, ale i ekonomiczny. Wydatki na leczenie, zwłaszcza powikłań choroby żylniej, są ogromne. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii leczenie samych owrzodzeń żylnych kosztuje około 400-600 milionów funtów rocznie, natomiast w USA ponad miliard dolarów w skali roku. Całkowite koszty leczenia w Wielkiej Brytanii, Francji i w Niemczech szacuje się na ponad miliard dolarów w każdym z tych państw. Ponadto zdarza się, że choroba żylna bywa przyczyną absencji chorobowej i niejednokrotnie prowadzi do wcześniejszego przejścia na rentę.

Objawy przewlekłej niewydolności żyłnej takie jak ból, uczucie pieczenia, ciężkości nóg, kurcze mięśni, zespół „niespokojnych nóg” i zmiany skórne, mogące występować pod postacią teleangiektazji, wenulektazji, żylaków, przebarwień, wyprysków skórnych, dermatosklerozy czy owrzodzeń żylnych w negatywny sposób wpływają na jakość życia pacjentów. Niewydolność żylna może również prowadzić do zakrzepicy i zatorowości płucnej, zagrażającej nagłą utratą życia.

Najbardziej rozpowszechnionym problemem są teleangiektazje i żyły siatkowate, występujące u ponad 65% kobiet i ponad 50% mężczyzn.

Przyczyny powstawania żylaków

Często spotykamy się z pytaniem, skąd biorą się żylaki. Pierwszym, najważniejszym „winowajcą” odpowiedzialnym za rozwój przewlekłej niewydolności żyłnej są geny. Jeśli rodzice cierpieli na to schorzenie, ryzyko jego rozwoju u dziecka sięga ponad 80%. Kolejnym silnym czynnikiem ryzyka jest płeć. Kobiety w młodym wieku chorują wielokrotnie częściej niż mężczyźni. Po 60. roku życia stosunek zapadalności wynosi 1,5 do 1 – dalej na niekorzyść pań. Kolejnym, niepodlegającym modyfikacji czynnikiem ryzyka jest wiek – im starsi jesteśmy, tym większe prawdopodobieństwo, że rozwiną się żylaki.

Istnieje szereg modyfikowalnych czynników ryzyka, które pogarszają stan powierzchownego układu żylnego. Jednym z takich czynników jest palenie tytoniu. Nikotyna przyspiesza niszczenie ścianek naczyń krwionośnych, przyczynia się do zwężenia żył i ich wapnienia. Palenie sprzyja także tworzeniu się zakrzepów. Wpływ na rozwój choroby żyłnej mają także: stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej, przewlekłe zaparcia czy przebyte ciążę. Dużą grupę ryzyka stanowią osoby z nadwagą. Otyłość zwiększa bowiem obciążenie nóg. Przez naczynia musi przepływać

więcej krwi pod większym ciśnieniem, a delikatne żyły nie zawsze sobie z tym radzą. Szczególnie niebezpieczna jest otyłość brzuszna, gdyż nadmiar tkanki tłuszczowej w tych partiach utrudnia krążenie. Dość istotnym czynnikiem jest także współczesny styl życia – długotrwałe stanie lub siedzenie w jednej pozycji. To powoduje, że krew ma utrudnioną drogę do serca, mięśnie nie pracują tak jak powinny, zatem wzrasta ryzyko zastoju krwi w żyłach.

Na poziomie patofizjologii podstawowym czynnikiem doprowadzającym do rozwoju żylaków jest nadciśnienie w układzie żylnym. Powoduje ono zastój krwi i przepełnienie żyłnej części mikrokrążenia. Z czasem otwierają się nieprawidłowe połączenia pomiędzy żyłą a tętniczą częścią mikrokrążenia, co dodatkowo nasila objawy zastoju żylnego. Kolejnym etapem jest powstanie pułapki leukocytarnej, czyli przemieszczania się białych krwinek poza światło naczynia. Leukocyty uwalniają mediatory reakcji zapalnej, co z kolei zwiększa przepuszczalność naczyń. Teraz nie tylko leukocyty, ale i erytrocyty znajdują się poza naczyniami. Z przesiąkających erytrocytów uwalnia się hemosyderyna, powodując wystąpienie przebarwień w obrębie kostek i podudzi. Długotrwały stan zapalny doprowadza do aktywacji fibroblastów i powolnej transformacji podskórnej tkanki łącznej luźnej na tkankę włóknistą (łac. *lipodermatosclerosis*). W tkankach objętych chorobą dochodzi do obniżenia ciśnienia parcjalego tlenu i redukcji naczyń odżywiających, co stymuluje rozwój owrzodzeń żylnych. Wymienione procesy zwiększają lepkość krwi, co predysponuje do rozwoju zmian zakrzepowych.

Ryzyko rozwoju zakrzepicy

Żyłaki kończyn dolnych predysponują do rozwoju o wiele poważniejszej patologii –

żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej, w tym śmiertelnej zatorowości płucnej.

Triada Wirchowa, czyli zaburzenia składu krwi (przewaga czynników prozakrzepowych nad fibrynolitycznymi i inhibitorami krzepnięcia), zaburzenia przepływu krwi oraz uszkodzenie ściany naczynia prowadzą do zakrzepicy.

Czynnikami ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej są: już przebyta ŻChZZ, odwodnienie, przyjmowanie określonych leków (chemioterapia, sterydoterapia, HTZ, doustna antykoncepcja, stymulacja owulacji), unieruchomienie, urazy, operacje, choroby autoimmunologiczne, trombofilie, nowotwory, ciąża i połóg, sepsa, niewydolność serca, udar mózgu, złamania, niedowłady, uszkodzenie rdzenia kręgowego.

Rozróżniamy dwie postaci żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej: zakrzepicę żył głębokich oraz zatorowość płucną.

Zapadalność na ŻChZZ na świecie ocenia się na 1,6 na 1000 osób rocznie. W USA każdego roku pojawia się około 200 tysięcy nowych przypadków. W Polsce co roku obserwuje się 57 tysięcy zachorowań na zakrzepicę żył głębokich, 36 tysięcy przypadków zatorowości płucnej. W ciągu 2 lat zespół pozakrzepowy rozwinie się u 17% chorych.

Zespół pozakrzepowy to choroba charakteryzująca się określonymi zmianami anatomicznymi (*dermatolipofasciosclerosis*, przebarwienia skóry, blizny po zagojonych owrzodzeniach lub czynne owrzodzenie), hemodynamicznymi (obecność refluksu, zwężenia światła żyły lub odcinkowe zamknięcie przepływu) oraz różnymi dolegliwościami, jak chromanie żyłne, dokuczliwe kurcze mięśniowe, uporczywe bóle nocne, obrzęki podudzi. Rozwinie się ona u około 20% chorych po incydencie zakrzepicy żył głębokich oraz u ponad 40%, jeśli zakrzepica dotyczyła odcinka biodrowo-udowego.

Leczenie przewlekłej niewydolności żyłnej

Główną rolę w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej odgrywają metody zabiegowe. Babcock w 1907 roku opracował swoją metodę usuwania żyły odpiszczelowej, w 1956 roku została ona zmodyfikowana przez Cocketa. Do dziś metoda Babcocka-Cocketta jest szeroko stosowana w leczeniu zamkniętym. Polega ona na usunięciu żyły odpiszczelowej sondą oraz, z osobnych cięć skórnych, pozostałych żyłaków. Na szczęście dla pacjentów, coraz bardziej popularna jest likwidacja żyłaków metodami dostępnymi ambulatoryjnie. Laserowa ablacja (EVLT), para wodna (SVS), skleroterapia umożliwiają zminimalizowanie czasu rekonwalescencji, urazu okołoperacyjnego oraz uzyskanie optymalnego efektu estetycznego. Metody endowaskularne w odróżnieniu od metod tradycyjnych pozostawiają niewielkie ślady, wiążą się z mniejszym bólem, szybszym powrotem do zdrowia, a sama procedura jest krótsza. Opierają się na zamknięciu światła chorej żyły od wewnątrz za pomocą wysokiej temperatury lub środka chemicznego. Zabieg wykonuje się pod kontrolą ultrasonograficzną, co pozwala na dużą precyzję zabiegu, nieosiągalną metodami tradycyjnymi.

Bardzo ważna w leczeniu przewlekłej niewydolności żyłnej jest kompresjoterapia. Niezależnie od wybranej podstawowej metody leczenia, pacjenci z żyłakami powinni stosować wyroby uciskowe II klasy ucisku. Ponadto u pacjentów z grupy ryzyka (obciążeni czynnikami genetycznymi, otyłością, siedzącym/stojącym trybem życia, kobiety w ciąży, osoby palące papierosy, przyjmujące leki immunosupresyjne, antykoncepcję hormonalną, panie w okresie menopauzy lub stosujące hormonalną terapię zastępczą itp.) należy stosować wyroby uciskowe I klasy ucisku (profilaktyczne). Natomiast pacjenci cierpiący z powodu uszkodzenia żylnego układu głębokiego, z wygojonymi lub nawracającymi owrzodzeniami, odwracalnym obrzękiem limfatycznym powinni stosować wyroby III klasy ucisku. IV, najwyższa klasa ucisku, jest zarezerwowana dla pacjentów z nieodwracalnym obrzękiem limfatycznym.

Bagatelizowane przez wielu pacjentów zmiany naczyniowe na kończynach dolnych mogą prowadzić do poważnych powikłań, a nawet kalectwa. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie chorób związanych z układem żylnym, jedyną właściwą drogą jest, nawet w przypadku niewielkich zmian, konsultacja u specjalisty.



Ars ESTETICA
KLINIKA MEDYCYNY ESTETYCZNEJ I LASEROTERAPII

- Zaawansowane zabiegi kształtowania sylwetki
- Flebologia Estetyczna
- Ginekologia Estetyczna
- Chirurgia Plastyczna i Estetyczna
- Medycyna Estetyczna i Kosmetologia

WARSZAWA **WROCŁAW**
tel. 22 820 90 02 tel. 71 70 70 993
www.arsestetica.pl

aesthetica



lek. med. Ewa Rybicka

Klinika Estetica Nova w Warszawie

Praktyczne aspekty karboksyterapii

Karboksyterapia to metoda bezpieczna, mało inwazyjna i sprawdzona klinicznie, co powoduje, że szybko staje się wiodącym sposobem odmładzania skóry. Metoda polega na wprowadzeniu kontrolowanej ilości dwutlenku węgla (CO₂) w zależności od wskazań: śródskórnio, podskórnio lub do tkanki tłuszczowej. Ze względu na wysoki poziom bezpieczeństwa procedury, może być ona prowadzona niezależnie od pory roku, nasłonecznienia i temperatury otoczenia.

Infuzja CO₂ powoduje natychmiastowe zwiększenie przepływu krwi w leczonym obszarze poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych, przyspieszone uwalnianie tlenu wynikające z obecności CO₂. Wysokie stężenie CO₂ we krwi nasila bowiem efekt Bohra. Jest to zjawisko fizjologiczne, które polega na zmniejszeniu powinowactwa hemoglobiny do tlenu w warunkach obniżonego pH (następuje wzrost stężenia jonów wodorowych H⁺). Dzięki temu tlen jest łatwiej oddawany przez hemoglobinę (poprzez dysocjację tlenu) do tkanek.

W dalszym etapie stymulacja ta powoduje zwiększenie stężenia czynników wzrostu śródbłonna VEGF. VEGF to grupa istotnych białek biorących udział w angiogenezie. W konsekwencji tych procesów poprawie ulega mikrokążenie i następuje odnowa komórek.

Reakcją skóry na iniekcje dwutlenku węgla jest uruchomienie działań obronnych organizmu, w wyniku czego pojawia się stan zapal-

ny, którego efektem jest wzmożona produkcja włókien kolagenowych. Remodeling skóry rozpoczyna się już od pierwszego zabiegu, włókna kolagenowe ulegają kurczeniu, a w efekcie skóra wygładza się i uelastycznia.

Komórki tłuszczowe są bardzo wrażliwe na aplikację CO₂, przy czym niezwykle ważnym czynnikiem, aby osiągnąć efekt lipolizy jest szybkość podania (100-200 cc na minutę).

Gaz w organizmie częściowo przekształca się w kwas węglowy, który mechanicznie uszkadza i degraduje komórki tłuszczowe.

W wyniku zabiegu karboksyterapii prawie ulega mikrokążenie, cyrkulacja tkanki, obieg limfy oraz metabolizm tkanki, przez co możliwe jest wydalanie kwasów tłuszczowych. Proces prowadzi do modelowania sylwetki oraz redukcji zlokalizowanej tkanki tłuszczowej.

Pełen proces regeneracyjny w miejscu poddanemu terapii dwutlenkiem węgla trwa kilka miesięcy.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że zarówno gaz, jak i sprzęt używany do terapii muszą posiadać certyfikację medyczną, aby zabieg karboksyterapii był nie tylko skuteczny, ale i bezpieczny.

Podstawowym elementem mającym wpływ na skuteczność zabiegu jest pełna regulacja przepływu dwutlenku węgla w urządzeniu (cc na minutę). Każde wskazanie wymaga bowiem zastosowania innego przepływu dwutlenku węgla. Przy wyborze urządzenia należy zatem zwrócić uwagę na ten parametr. Jedne bowiem podają gaz ze znikomym przepływem, a więc nie będą skuteczne w przypadku zabiegów antycellulitowych i przeciw rozstępom, drugie zaś podają zbyt wysoki przypływ, którego nie można zastosować np. w okolicy oczu.

Innym argumentem przemawiającym za bezpieczeństwem terapii jest ilość przeprowadzonych badań klinicznych oraz stworzone międzynarodowe protokoły terapeutyczne.

Wskazania do zabiegu karboksyterapii:

1. Cellulit (stadia I-IV)
2. Cienie i worki pod oczami
3. Rozstępy
5. Zlokalizowana tkanka tłuszczowa

7. Łuszczyca
8. Rewitalizacja skóry
8. Teleangiektazje
9. Zwiotczenie skóry i tkanki podskórnej po porodzie
10. Blizny
11. Wspomagająco przy liposukcji
12. Przewlekła niewydolność kończyn
13. Syndrom Raynauda
14. Trudno gojące się rany
15. Lecznicze i estetyczne wskazania w ginekologii, np. wiotkość ścian pochwy

Przeciwwskazania:

1. Zaawansowana niewydolność serca
2. Zaawansowana niewydolność nerek
3. Niedawno przebyty udar mózgu
4. Zaawansowana POCHP
5. Epilepsja
6. Niekontrolowana cukrzyca
7. Nowotwór, chemioterapia
8. Zaburzenie gojenia
9. Choroby tkanki łącznej
10. Przyjmowanie antykoagulantów i zaburzenia krzepnięcia
11. Infekcja w obszarze poddawany leczeniu
12. Ciąża i okres laktacji

ESTETICA NOVA

KLINIKA MEDYCYN ESTETYCZNEJ

ul. Opaczewska 43 lok 4. Warszawa 02-327

M. 505 301 233 T. 22/415 70 90 E. info@ewarybicka.pl

www.esteticanova.com.pl

dr n. med. Monika Paul-Samojedny

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego z OML, SUM w Katowicach

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jan Kowalski

Wpływ biotyny na wygląd skóry i jej przydatków

Istotnym czynnikiem wpływającym na kondycję naszej skóry, włosów i paznokci jest codzienna dieta. Wiadomo, że znaczący wpływ na prawidłowy wygląd i funkcjonowanie skóry oraz jej przydatków mają niektóre witaminy – m.in. witaminy z grupy B, a zwłaszcza witamina B₇.

Biotyna – krótka charakterystyka

Witamina B₇ (witamina H, biotyna, koenzym R) należy do grupy witamin B i jest rozpuszczalna w wodzie. Stanowi składnik ważnych enzymów biotynowych, do których należą karboksylazy – pirogronianowa, acetylo-CoA, priopionilo-CoA oraz metylokrotonoilo-CoA. Biotyna bierze udział w syntezie kwasów tłuszczowych, katabolizmie aminokwasów rozgałęzionych (izoleucyny, waliny, metioniny i leucyny), metabolizmie glukozy, cyklu kwasu cytrynowego i przemianach dwutlenku węgla. Odpowiada także za prawidłowy przebieg przemian białek i tłuszczu oraz utrzymanie równowagi pomiędzy podażą substancji odżywczych a endogenną syntezą nowych związków, zależnie od zapotrzebowania organizmu^[1-4].

Biotyna występuje zarówno w produktach pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego. Do produktów żywnościowych zawierających największe ilości biotyny należą: wątroba wołowa (100 µg/100 g), drożdże

piwne (80 µg/100 g), soja (60 µg/100 g), żółtko jaj (54 µg/100 g), orzechy włoskie (37 µg/100 g), sardynki (21 µg/100 g), kalafior (17 µg/100 g), migdały (17 µg/100 g), szpinak (6 µg/100 g), marchew (3 µg/100 g) i pomidory (2 µg/100 g)^[5]. Biotyna jest także syntetyzowana przez florę bakteryjną jelit, stąd też raczej rzadko obserwuje się jej niedobór w organizmie. Należy jednak pamiętać, że przyjmowanie niektórych antybiotyków (np. tetracyklin, sulfonamidów) może wpływać na wzrost zapotrzebowania. Dodatkowo niedobór biotyny może być również spowodowany stosowaniem niektórych leków przeciwdrgawkowych (np. fenytoiny, karbamazepiny, fenobarbitalu, prymidonu), a także nadużywaniem alkoholu i przyjmowaniem hormonów steroidowych. Warto zaznaczyć, że witamina B₇ nie powinna być spożywana w połączeniu z surowym białkiem zawierającym awidynę, hamującą jej wchłanianie^[6]. Wiadomo, że biotyna wchłania się lepiej w połączeniu z kompleksem witamin z grupy B, magnezem

i manganem. Wykazano, że współdziała z witaminami B₅, B₉ i B₁₂.

Biotyna odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, erytrocytów, jąder, gruczołów potowych i szpiku kostnego. Ponadto stabilizuje stężenie glukozy we krwi, a także łagodzi objawy niedoboru cynku i kwasu pantotenowego. Odpowiada również za prawidłowy stan skóry i jej przydatków^[7].

W przypadku długotrwałego niedoboru może m.in. wystąpić zmiana zabarwienia skóry, która staje się szarobiała. Dochodzi także do złuszczenia naskórka, występowania różnego rodzaju zmian skórnych, powstawania przebarwień, łojotoku, zmian tłuszczowych w obrębie skóry, wypadania włosów lub pogorszenia ich kondycji, w tym także przedwczesnego siwienia, zmniejszenia grubości i sprężystości włosów, co jest spowodowane nieprawidłowym metabolizmem kwasów tłuszczowych, a także do rozdławiania się i wiotkości płytek paznokciowych^[8-9]. Warto zaznaczyć, że biotyna wpływa również na prawidłowe funkcjonowanie tarczycy, co także będzie pośrednio przekładało się na kondycję skóry, włosów i paznokci. Dotychczas nie określono dobowego zapotrzebowania na biotynę, ale zgodnie z zaleceniami amerykańskimi dla osoby dorosłej zapotrzebowanie to wynosi 30-100 µg. Jednocześnie warto zaznaczyć, że nie wykazano toksycznego działania biotyny, a jej nadmiar jest wydalany z moczem.

Korzystny wpływ biotyny na prawidłowy stan skóry, zdrowie włosów i paznokci jest uwarunkowany obecnością w niej częsteczek siarki, która chroni skórę i włosy^[7].

Wpływ biotyny na skórę

Choć zmiany skórne o charakterze tłuszczowym mogą mieć różne podłoże, warto pamiętać, że suchość skóry i pojawianie się jej przebarwień mogą być spowodo-

wane niedoborem biotyny. Skutkiem niedoboru biotyny może być złuszczenie się naskórka (łuszcząca się, czerwona wysypka wokół oczu, nosa, jamy ustnej i narządów płciowych), pojawienie łojotoku (biotyna zapobiega łojotokowi i wzmożonej aktywności gruczołów łojowych), przetłuszczanie się skóry (biotyna kontroluje tłuszczową przemianę materii i decyduje o zawartości tłuszczu w komórkach skóry) i zmiana jej kolorytu. Skóra zwykle staje się szarawa. Charakterystyczna wysypka na twarzy z nietypowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej jest jedną z charakterystycznych cech niedoboru tej witaminy^[10]. Wiadomo, że biotyna jest jednym z czynników warunkujących eliminowanie stanów zapalnych skóry i wyprysków. Przeciwdziała również łuszczeniu się skóry, a także okazuje się być czynnikiem wspomagającym leczenie łojotoku. Wykazano, że biotyna podawana w dawkach 1-10 mg na dobę pozwalała wyleczyć wysypkę w ciągu kilku tygodni, nawet w ciężkich przypadkach łojotokowego zapalenia skóry^[11]. Biotyna działa ponadto nawilżająco i regenerująco względem naskórka. Badania wykazały, że dzięki działaniu biotyny zmniejszeniu ulegają fałdy skóry. Udowodniono również, że biotyna posiada właściwości warunkujące rozjaśnianie przebarwień (w tym również plam starczych). Obecnie witaminę B₇ uważa się za jeden z najskuteczniejszych czynników w walce ze zmarszczkami. Jej zastosowanie pozwala korygować zmarszczki mimiczne (płytsze zmarszczki ulegają całkowitemu znikowi), zapobiegać występowaniu „worków” pod oczami, likwidować rozszerzone pory oraz poprawiać kontur twarzy. Biotyna zwiększa także jędrność i nawilżenie skóry i poprawia jej ukrwienie. Jest szczególnie polecana osobom ze skórą suchą, zwiotczalą, atroficzną i przedwcześnie starzejącą się.

Istnieją dowody, że suplementacja z wykorzystaniem witamin z grupy B, w tym biotyny, przyczynia się do poprawy gojenia się

ran. Wyniki badania klinicznego kontrolowanego placebo z udziałem 30 pacjentów z zapaleniem przyzębia, którzy w związku z tym przeszli zabieg operacyjny, potwierdzają pozytywny wpływ witamin z grupy B, w tym biotyny podawanej w dawce 50 µg biotin^[12]

Wpływ biotyny na włosy

Dowiedziano, że witaminy z grupy B umożliwiają odpowiedni przepływ impulsów nerwowych w skórze i tkance podskórnej, zapewniając tym samym prawidłowe funkcjonowanie gruczołów potowych i łojowych. Stąd niedobór witamin z tej grupy odpowiada m.in. za przetłuszczanie się włosów. W przypadku niedoboru biotyny znacznemu pogorszeniu ulega również kondycja włosów. Stają się one matowe i łamliwe, pojawia się problem łysienia oraz łojotokowego zapalenia skóry głowy^[13]. Badania wskazują, że jednym z czynników, które sprawiają, że biotyna jest ważna dla zdrowia włosów, jest jej rola w metabolizmie kwasów tłuszczowych. Niedobór biotyny jest związany z nieprawidłowym metabolizmem kwasów tłuszczowych, co prawdopodobnie prowadzi do utraty włosów. Ponadto cząsteczki biotyny zawierają w swojej budowie siarkę potrzebną do budowy keratyny, która jest głównym składnikiem macierzy włosów, zawierającym cysteinę (aminokwas bogaty w siarkę)^[14].

Wykazano, że biotyna korzystnie wpływa na kondycję włosów poprzez zwiększanie ich grubości, elastyczności i połysku. Zapobiega także ich wypadaniu i odbarwianiu. Ponadto biotyna warunkuje poprawę metabolizmu skóry głowy i wywiera korzystny wpływ na korzeń, czyli tak zwaną macierz włosa, odpowiadającą za wytwarzanie mocnych i elastycznych wiązań siarkowych, spajających łądygę włosa na całej długości. Poprzez regulowanie metabolizmu skóry głowy wywiera także korzystny wpływ na stan ko-

rzeni włosów i tempo wzrostu łądygi włosa. Uczestniczy w produkcji tzw. masy keratynowej, odpowiedzialnej za budowę włosa i jego przyrost, stąd też istotnie wspomaga tempo wzrostu włosów i stanowi bardzo skuteczny środek warunkujący stymulację przyrostu włosów. Badanie z podwójnie ślepą próbą z udziałem 15 kobiet w wieku 21-75 lat wykazało, że suplementacja z zastosowaniem biotyny wpływa na znaczący wzrost włosów u kobiet z tymczasowym przerzedzeniem włosów^[15]. Najnowsze badania wskazują, że połączenie trójeptydu GHK z biotyną warunkuje wzrost długości włosów o 58-120%. W badaniu wpływu doustnej suplementacji biotyną na zdrowie paznokci, siedem z dziewięciu badanych osób z wypadaniem włosów zgłosiło poprawę ich kondycji. Pacjenci przyjmowali biotynę w dawce 2,5 mg na dobę. Ekspert sugerują, że biotyna podawana w dużej dawce (5 mg) może zapobiegać dalszej utracie włosów^[16-18]. Warto zaznaczyć, że biotyna hamuje również proces siwienia włosów i ich wypadanie. Ponadto wpływa korzystnie na zdrowie skóry głowy poprzez normalizację tłuszczowej przemiany materii i zapobiega nadmiernej produkcji sebum przez gruczoły łojowe, dzięki czemu możliwe jest rzadsze mycie włosów.

Wpływ biotyny na paznokcie

Korzystne działanie biotyny zostało także udowodnione w przypadku paznokci. Stwierdzono, że suplementy biotyny są skuteczne w leczeniu schorzeń kopyt zwierząt kopytnych, co dało podstawę sądzić, że biotyna może być również pomocna we wzmacnianiu kruchych paznokci u ludzi^[19-21]. Przeprowadzono trzy niezależne badania nad wpływem suplementacji biotyny (dawka 2,5 mg na dobę przez kilka miesięcy) u kobiet z kruchymi paznokciami. W dwóch badaniach odnotowano subiektywny dowód

poprawy kondycji paznokci w przypadku 67-91% badanych^[22-23]. W innym badaniu z wykorzystaniem skaningowej mikroskopii elektronowej w celu oceny kondycji paznokci i ich kruchości, odnotowano wzrost grubości płytki paznokciowej o 25%^[24]. Biotyna jest również zaangażowana w wytwarzanie kolagenu i elastyny, białek istotnych dla właściwej struktury skóry pod paznokciami^[25]. Suplementacja biotyną (dawka 5 mg na dzień) okazała się być również skuteczna w kontrolowaniu kondycji włosów i paznokci u dzieci z dziedzicznym zespołem (*Uncombable Hair Syndrome*)^[26]. Biotyna jest jednym z podstawowych środków w leczeniu łamliwych i rozdzielających się paznokci, a także zaburzeń ich wzrostu. Warunkuje ona bowiem wzmocnienie płytek paznokci poprzez zwiększenie ich twardości i odporności na złamanie. Jest także wykorzystywana w leczeniu grzybicy paznokci. Niektórzy eksperci sugerują, że przyjmowanie dużych dawek biotyny (2,5-5 mg na dobę) może przyczynić się do poprawy zdrowia paznokci. Dowody z ograniczonej liczby badań klinicznych wskazują, że suplementacja biotyną może być uzasadniona^[18,27]. Wyniki badania klinicznego opublikowanego w 2006 roku stanowią dodatkowe potwierdzenie terapeutycznego działania biotyny w przypadku łamliwych paznokci. W niniejszym badaniu udział wzięło 54 pacjentów (głównie kobiet) z kruchymi, łamliwymi paznokciami. Badani zostali podzieleni na dwie grupy – jedna otrzymała 2,5 mg biotyny na dobę, a druga placebo. Wykazano poprawę jakości paznokci w przypadku trzech i sześciu miesięcy suplementacji z zastosowaniem biotyny. W innym otwartym badaniu z udziałem 45 pacjentów (głównie kobiet) z łamliwymi paznokciami w 91% przypadków potwierdzono wzmocnienie paznokci, mniejszą ich łamliwość i zwiększenie oporności na powstawanie pęknięć po stosowaniu biotyny w dawce 2,5 mg na dobę^[28].

Podsumowanie

Biotyna uczestniczy m.in. w produkcji keratyny – najważniejszego budulca skóry, włosów i paznokci oraz naturalnych substancji spajających komórki rogowce. Ze względu na istotny wpływ na kondycję skóry i jej przydatków jest szeroko stosowana w kosmetyce – m.in. jako substancja czynna w różnego typu preparatach (szamponach, odżywkach i maseczkach) przeciwko łojotokowemu zapaleniu skóry głowy, a także produktach kosmetycznych przeznaczonych do pielęgnacji paznokci. Stanowi ponadto składnik dermokosmetyków, stosowanych wspomagająco w przypadku wypadania włosów i łysieniu plackowatym skóry głowy. Jest także częstym składnikiem preparatów wzmacniających włosy i paznokcie, odżywek do włosów i kremów.

Piśmiennictwo

1. Zemleni J, Teixeira DC, Kuroishi T, Cordonier EL, Baier S. Biotin requirements for DNA damage prevention. *Mutat Res.* 2012;733(1-2):58-60.
2. du Vigneaud, V, Melville, D. B., Folkers, K., Wolf, D. E., Moringo, D. E., Keresztesy, J. C., and Harris, S. A. The structure of biotin: a study of desthiobiotin. *J.Biol.Chem* 1942;:475-485.
3. Baez-Saldana A, Zendejas-Ruiz I, Revilla-Monsalve C, et al. Effects of biotin on pyruvate carboxylase, acetyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, and markers for glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetic patients and nondiabetic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:238-43
4. Said HM. Biotin: the forgotten vitamin. [editorial] *Am J Clin Nutr.* 2002;75(2):179-180.
5. WHFoods.org: Biotin at <http://whfoods.org/genpage.php?tname=nutrient&dbid=42>.
6. Moszczyński P, Pyć R. *Biochemia witamin. Część I. Witaminy grupy B i koenzymy.* Wyd Nauk PWN, Warszawa-Lódź 1998; 11-201.
7. U.S. National Library of Medicine- Drugs and Supplements- Biotin. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/313.html>.
8. Ziemiański Ś, Bułhak-Jachymczyk B, Niedźwiecka-Kącik D i wsp. *Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne podstawy.* Wyd Lek PZWL, Warszawa 2001; 211-8.
9. University of Maryland Medical Center- Medical Reference- Biotin (Vitamin H). Available from: <http://www.umm.edu/alt-med/articles/vitamin-h-000342.htm#ixzz1xEMi51PJ>.
10. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Biotin. *Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington, D.C.: National Academy Press; 1998:374-389.

11. In vitro methodology, hormonal and nutritional effects and fibre production in isolated ovine and caprine anagen hair follicles. Galbraith, H. [ed.] Michel Doreau. 9, Clermont-Ferrand: Cambridge University Press, September 2010, Animal, Vol. 4, pp. 1482-1489.
12. Chromium Picolinate and Biotin Combination Reduces Atherogenic Index of Plasma in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. Geohas, Jeff, et al., et al. [ed.] David W. Ploth. 3, Charleston: Lippincott Williams & Wilkins, March 2007, American Journal of the Medical Sciences, Vol. 333, pp. 145-153.
13. Famenini S, Goh C. Evidence for supplemental treatments in androgenetic alopecia. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(7):809-812.
14. Mock, Donald M. Biotin. [ed.] Maurice Edward Shils and Moshé Shike. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th. Baltimore; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 30, pp. 498-506. ISBN: 0-7817-4133-5; Mindell, Earl and Hopkins, Virginia. Doctor Earl Mindell's The Power of MSM. New York: McGraw-Hill Professional, 2002. ISBN: 0-658-01460-9.
15. Glynnis A. A Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy of an Oral Supplement in Women with Self-perceived Thinning Hair. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(11):28-34.
16. Lintne K. Peptides and proteins. [ed.] Zoe D. Draelos. Cosmetic Dermatology: Products and Procedures. Chichester: Blackwell Publishing Ltd, 2010, 36, pp. 292-301. ISBN: 978-1-4051-8635-3.
17. Merz Pharmaceuticals, Inc. Clinical Studies - Appearex®. 2006.
18. Gittleman A.L., Castro A. The Living Beauty Detox Program: The Revolutionary Diet for Each and Every Season of a Woman's Life. New York: HarperCollins, 2001. ISBN: 0-06-251627-2.
19. Randhawa SS, Dua K, Randhawa CS, Randhawa SS, Munshi SK. Effect of biotin supplementation on hoof health and ceramide composition in dairy cattle. *Vet Res Commun*. 2008;32(8):599-608.
20. Reilly JD, Cottrell DF, Martin RJ, Cuddeford DJ. Effect of supplementary dietary biotin on hoof growth and hoof growth rate in ponies: a controlled trial. *Equine Vet J Suppl*. 1998(26):51-57.
21. Zenker W, Josseck H, Geyer H. Histological and physical assessment of poor hoof horn quality in Lipizzaner horses and a therapeutic trial with biotin and a placebo. *Equine Vet J*. 1995;27(3):183-191.
22. Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, et al. Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin-deficient rats. *Endocrinology*. 1999;140(10):4595-4600.
23. Floersheim GL. [Treatment of brittle fingernails with biotin]. *Z Hautkr*. 1989;64(1):41-48.
24. Hochman LG, Scher RK, Meyerson MS. Brittle nails: response to daily biotin supplementation. *Cutis*. 1993;51(4):303-305.
25. Mindell E., Hopkins V. Doctor Earl Mindell's The Power of MSM. New York: McGraw-Hill Professional, 2002. ISBN: 0-658-01460-9.
26. Boccaletti V, Zendri E, Giordano G, Gnetti L, De Panfilis G. Familial Uncombable Hair Syndrome: Ultrastructural Hair Study and Response to Biotin. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(3):E14-16.
27. Final Report on the Safety Assessment of Biotin. Fiume, Monice Z. [ed.] Harihara Mehendale. 4 suppl, Monroe: American College of Toxicology, January 2001, International Journal of Toxicology, Vol. 20, pp. 1-12. ISSN: 1091-5818.
28. Merz Pharmaceuticals, Inc. Clinical Studies - Appearex®. 2006.

dr n. med. Anna Deda

Zakład Badań Strukturalnych Skóry, Katedra Kosmetologii, SUM w Katowicach
Kierownik Katedry: dr hab. n. biol. Krzysztof Jasik

Zastosowanie colostrum w zaburzeniach funkcji skóry

Siara (młodziwo, pierwsze mleko, łac. *colostrum*) jest specyficznym rodzajem mleka wydzielanym przez gruczoły mlekowe samic ssaków jedynie przez kilka pierwszych dni po porodzie. Jej skład jest odmienny od składu mleka dojrzałego, charakteryzuje się, poza zawartością substancji odżywczych, znacznie zwiększoną ilością substancji pobudzających niedojrzały układ pokarmowy noworodka. Siara i mleko są bogate w białka i peptydy odgrywające główną rolę w odporności wrodzonej noworodka, przyspieszają rozwój jego układu immunologicznego, zapewniają odpowiedni stan odporności na patogeny.

W skład *colostrum* wchodzi komórki układu odpornościowego, tj. leukocyty, makrofagi, limfocyty T i limfocyty B oraz przeciwciała (zwłaszcza IgA), odpowiedzialne za odporność bierną noworodka. W sianie ponadto znajdują się składniki immunomodulujące, do których należy laktoferyna (LF), laktoalbumina, lizozym, laktoperoksydaza, polipeptydy bogate w prolinę i kazeinę.

Siara wołowa jest produktem bogatym w składniki aktywne immunologicznie, szczególnie często podkreśla się jej właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwzapalne oraz gojące, dlatego znajduje szerokie zastosowanie jako suplement diety w zapobieganiu i leczeniu problemów zdrowotnych zarówno niemowląt, jak i osób dorosłych. Jest również wykorzystywana w preparatach stosowanych miejscowo, m.in. do pielęgnacji skóry diabetyków.

Laktoferyna

Szczególnie dobrze opisanym składnikiem *colostrum* jest laktoferyna (LF). Laktoferyna jest glikoproteiną, występującą nie tylko w sianie czy mleku, ale również w ślinie, pocie, wydzielinie oskrzeli, wydzielinie dróg rodnych, do których jest uwalniana przez komórki nabłonkowe oraz w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych.

LF jest istotnym składnikiem systemu odporności gospodarza. Zwalcza drobnoustroje na powierzchni śluzówek przez ograniczanie namnażania oraz bezpośrednie zabijanie.

Ze względu na wielkość i budowę cząsteczki, należy do rodziny transferyn, których cechą charakterystyczną jest zdolność wiązania żelaza. Zdolność laktoferyny do chelatowania jonów żelaza (Fe^{3+}), a tym samym usuwania tego pierwiastka ze środowiska

wzrostu drobnoustrojów, odpowiada w dużym stopniu za właściwości bakteriobójcze białka. Wychwyt jonów żelaza niezbędnych do rozwoju patogenów ogranicza ich wzrost i ekspresję czynników chorobotwórczych.

Drugi mechanizm działania bakteriobójczego laktoferyny polega na destabilizacji osłon komórkowych bakterii oraz wywoływaniu zaburzeń metabolizmu komórek bakteryjnych. Zaobserwowano również, że laktoferyna hamuje tworzenie biofilmu przez niektóre bakterie oraz pobudza układ odpornościowy do walki z patogenami. LF jest aktywna wobec dużej grupy drobnoustrojów: większości bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich, grzybów, pierwotniaków chorobotwórczych i wirusów.

Problemem medycyny XXI wieku jest oporność dużej grupy drobnoustrojów chorobotwórczych na antybiotyki. W badaniach naukowych wykazano, że laktoferyna zwiększa wrażliwość bakterii na niektóre antybiotyki, m.in. wankomycynę czy penicylinę, powoduje również obniżanie ich efektywnych dawek. Kombinacja penicyliny z laktoferyną podniosła 2-krotnie aktywność hamującą antybiotyku wobec *Staphylococcus aureus*.

Laktoferyna wykazuje także działanie przeciwwirusowe, badania potwierdziły możliwość wykorzystywania białka m.in. w terapii nawracającej opryszczki. Szczególnie dobre rezultaty uzyskano w terapii łączonej z acyklowirem.

Trądzik pospolity

Trądzik pospolity jest najczęściej występującą dermatozą. Charakteryzuje się zmianami różnego typu – niezapalnymi zaskórnikami zamkniętymi i otwartymi, zmianami zapalnymi w postaci krostek i cyst oraz zmianami pozapalnymi w postaci blizn, przebarwień i odbarwień. Wielopostaciowość wykwitów oraz szereg czynników na-

silających schorzenie niejednokrotnie powoduje trudności w terapii.

Badania Muellera i wsp. potwierdziły możliwość zastosowania doustnej suplementacji laktoferyny w terapii trądziku o lekkim i umiarkowanym nasileniu. Preparat był podawany 43 ochotnikom przez 8 tygodni. Badacze uzyskali poprawę stanu klinicznego u 76,9% ochotników, zaobserwowano zarówno redukcję zmian zapalnych, jak i niezapalnych.

W badaniach przeprowadzonych przez zespół J. Kim pacjentom z łagodnym i średnio nasilonym trądzikiem młodzieńczym przez okres 12 tygodni podawano fermentowane mleko wzbogacone o 200 mg laktoferyny. Uzyskano zdecydowaną poprawę stanu skóry w stosunku do grupy kontrolnej, w której stosowano mleko fermentowane wzbogacone jedynie w probiotyki.

Kandydoza

Laktoferyna jest również wykorzystywana w terapii grzybicy oraz drożdżycy. Szczególnie problematyczne są zakażenia *Candida albicans*. *Candida albicans* jest drożdżakiem występującym fizjologicznie w jelicie grubym, w stanach fizjologicznych bierze udział w rozkładzie cukrów w jelitach. W stanach patologicznych niejednokrotnie dochodzi do nadkażeń błon śluzowych układu moczowo-płciowego oraz śluzówki jamy ustnej. *Candida* często wykazuje znaczną oporność na terapię zarówno miejscową, jak i ogólną.

Wykazano na przykładzie różnych szczepów *Candida*, że laktoferyna jest zdolna uwrażliwiać komórki patogennych grzybów na działanie leków, co pozwala na obniżenie ich dawki terapeutycznej nawet o 25%.

Wyniki innych badań wskazują na poprawę stanu klinicznego 70% procent pacjentów dotkniętych nasiloną kolonizacją *Candida* po terapii preparatem zawierającym laktoferynę.

Łuszczyca

Łuszczyca jest przewlekłym schorzeniem dermatologicznym, często opornym na konwencjonalne metody terapii. Badania Saraceno i wsp. wskazują na możliwość uzyskania dobrych efektów terapeutycznych łuszczycy w postaci zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego i rumienia oraz redukcji ilości zmian grudkowych u pacjentów stosujących terapię łączoną – doustną i miejscową laktoferynę. Nie zaobserwowano istotnej różnicy u pacjentów stosujących krem z 10% i 20% laktoferyną, w obu grupach uzyskano podobną poprawę.

Badania naukowe wskazują również, że inne składniki siary bydlęcej mogą wpływać korzystnie na stan skóry pacjentów z umiarkowaną lub średnio nasiloną łuszczycą. Doświadczenia Poulin i wsp. wskazują na korzyści terapeutyczne stosowania białkowego czynnika wzrostu XP-828L pozyskiwanego z siary bydlęcej. U pacjentów stosujących suplementację XP-828L w ilości 5 g dziennie przez 8 tygodni uzyskano poprawę stanu klinicznego.

Pedersen i wsp. zaobserwowali redukcję stanu zapalnego skóry oraz poprawę komfortu u pacjentów z łuszczycą i AZS poddanych terapii miejscowej kremem z kwasem hialuronowym oraz *colostrum*.

Gojenie ran

Ze względu na swoje właściwości bakteriostatyczne, grzybobójcze oraz immunomodulujące siara bydlęca może być wykorzystana w terapii gojenia ran. Wykazano, że siara wzmacnia syntezę kolagenu typu I oraz syntezę kwasu hialuronowego w hodowlach fibroblastów.

Badania przeprowadzone przez Takayamę i wsp. również sugerują, że laktoferyna przyspiesza gojenie ran. W badaniu zaobserwowano obkurczenie żelu kolagenowego,

świadczące o reorganizacji macierzy kolagenowej podczas gojenia ran w skórze.

Inne badania wskazują, że laktoferyna oddziałuje nie tylko na fibroblasty, pobudza ona również proliferację keratynocytów i przebudowę naskórka.

Owrodzenia, zespół stopy cukrzycowej

U pacjentów chorujących na cukrzycę istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzeń, czynnikiem predysponującym jest również otyłość oraz zaawansowany wiek pacjenta. Ze względu na podwyższony poziom glukozy, towarzyszące zaburzenia naczyniowe oraz polineuropatię obwodową nawet drobne otarcie u pacjenta chorego na cukrzycę może skończyć się amputacją. Owrodzenia w zespole stopy cukrzycowej są często oporne na leczenie ogólne i miejscowe. Zaobserwowano zwiększoną częstotliwość występowania biofilmu bakteryjnego, zaburzającego prawidłowe gojenie ran.

W badaniach prowadzonych przez Ammons i wsp. wykazano, że zastosowanie opatrunków hydrożelowych zawierających laktoferynę w połączeniu z ksylitolem statystycznie znacząco redukuje żywotność biofilmu bakteryjnego i tym samym sprzyja procesowi prawidłowego gojenia owrzodzeń.

Siara bydlęca zawiera największe spotykane w naturze stężenie naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna. Czynniki te odpowiedzialny jest za wrastanie nowych naczyń krwionośnych do tkanek, przez co pomaga odtworzyć utracone naczynia w stopie cukrzycowej. Również inny czynnik, naskórkowy czynnik wzrostu, obecny w dużym stężeniu w *colostrum* pomaga w pokrywaniu uszkodzonej skóry naskórkiem. Ponadto *colostrum* dostarcza wielu składników budulcowych i regulacyjnych (aminokwasy niezbędne, witaminy itp.) potrzebnych do regenera-

cji uszkodzonych tkanek. Z tego powodu jego zastosowanie w stopie cukrzycowej przynosi dobre efekty.

Rayner i wsp. wykazali, że czynniki wzrostu zawarte w młodziwie przyspieszają gojenie ran, zwiększają ilość aktywnych fibroblastów. Powodują również zwiększenie wytrzymałości białek.

Podsumowanie

Siara bydlęca oraz jej składniki, szczególnie laktoferyna i czynniki wzrostu, mogą być z powodzeniem wykorzystywane w terapii zmian skórnych. Szczególnie istotne jest działanie bakteriostatyczne i grzybobójcze związków zawartych w *colostrum*. Na uwagę zasługuje możliwość wykorzystania czynników wzrostu zawartych w preparacie do regeneracji naskórka, skóry właściwej oraz naczyń krwionośnych narażonych na uszkodzenie w przebiegu cukrzycy. Dodatkowo zdolność hamowania namnażania biofilmu bakteryjnego wpływa korzystnie na proces gojenia owrzodzeń u chorych z zespołem stopy cukrzycowej.

Piśmiennictwo:

- Doillon CJ, Lehance F, Bordeleau L-J, Laplante-Campbell M-P, Drouin R. Modulatory effect of a complex fraction derived from colostrum on fibroblast contractility and consequences on repair tissue. *Int Wound J* 2011;8:280–290.
- Rak K, Bronkowska M. Immunologiczne znaczenie siary. *Hygeia Public Health* 2014, 49(2): 249–254.
- Braumrucker CR, Hadsell DJ, Blum JW. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in mammary secretions: origins and implications in neonatal physiology. In: Picciano MF, Lönnnerdal B, editors. *Mechanisms regulating lactation and infant nutrients utilization*. New York: Wiley-Liss; 1992. p. 285–308.
- Embleton ND, Berrington JE, McGuire W, et al. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin Fetal Neonat M* 2013, 18: 143–149.
- Zimecki M, Artym J. Właściwości terapeutyczne białek i peptydów z siary i mleka. *Postępy Hig Med Dosw.* (online), 2005; 59: 309–323.
- Król J, Brodziak A. Białka mleka o właściwościach antibakteryjnych. *Probl Hig Epidemiol.* 2015; 96(2): 399–405.
- Artym J. Udział laktoferyny w gospodarce żelazem w organizmie. Część II Działanie przeciwmikrobiologiczne i przeciwpalne poprzez sekwestrację żelaza. *Postępy Hig Med Dosw* 2010, 64, 604–616.
- Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K., Tomita M.: Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992; 1121: 130–136.
- Korhonen H, Marnila P, Gills HS. Bovine milk antibodies for health. *Br J Nutr.* 2000;84 (Suppl 1): S135–46.
- Brinkworth GD, Buckley JD. Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males. *Eur J Nutr.* 2003;42:228–32.
- Andersen J.H., Jenssen H., Gutteberg T.J.: Lactoferrin and lactoferrin inhibit Herpes simplex 1 and 2 infection and exhibit synergy when combined with acyclovir. *Antiviral Res.*, 2003; 58: 209–215.
- Ammons MC, Ward LS, James GA. Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin/xylitol wound hydrogel used in combination with silver wound dressings. *Int Wound J.* 2011;8(3):268–73.
- Torre C, Jeusette I, Serra M, Brazis P, Puigdemont A. Bovine Colostrum Increases Proliferation of Canine Skin Fibroblasts. *J. Nutr.*2006; 136(7): 2058–2060.
- Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Spik G., Legrand D.: Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1999; 37: 281–286.
- Diarr M.S., Petitclerc D., Lacasse P.: Effect of lactoferrin in combination with penicillin on the morphology and the physiology of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis. *J. Dairy Sci.*2002; 85: 1141–1149.
- Lupetti A, Paulusman-Annema A, Welling MM, et al. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazole against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47: 262–267.
- Tollemar J, Gross N, Dolgiras N, Jarstrand C, Ringdén O, Hammarström L. Fungal prophylaxis by reduction of fungal colonization by oral administration of bovine anti-*Candida* antibodies in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Feb;23(3):283–90.
- Séverin S, Wenshui X. Milk biologically active components as nutraceuticals: Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005, 45: 645–656.
- Kim J. et al. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition* 2010; 26:902–909.
- Mueller EA, Trapp S, Frentzel A, Kirch W, Brantl V. Efficacy and tolerability of oral lactoferrin supplementation in mild to moderate acne vulgaris: an exploratory study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(4):793–7.
- Takayama Y, Takezawa T. Lactoferrin promotes collagen gel contractile activity of fibroblasts mediated by lipoprotein receptors. *Biochem. Cell Biol.* 84:268–274.
- Tang L. et al. Human lactoferrin stimulates skin keratinocyte function and wound re-epithelialisation. *British Journal of Dermatology* 2010;163:38–47.
- Kovacs D, Cardinali G, Asptel N, Picardo M. Bovine colostrum promotes growth and migration of the human keratinocyte HaCaT cell line. *Growth Factors* 2009;27(6):448–455.
- Takayama Y, Kitsunai K, Mizumachi K. Factors in bovine colostrum that enhance the migration of human fibroblasts in type I collagen gels. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2001;65(12):2776–2779.
- Saraceno R, Gramiccia T, Chimenti S, Valenti P, Pietropaoli M, Bianchi L. Topical lactoferrin can improve stable psoriatic plaque. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(3):335–40.
- Poulin Y, Pouliot Y, Lamiot E, Aattouri N, Gauthier SF. Safety and efficacy of a milk-derived extract in the treatment of plaque psoriasis: an open-label study. *J Cutan Med Surg.* 2005;9(6):271–5.
- Pedersen NR, Hidayat, BJ. Immune Modulation by cross-linked Bovine Colostrum in vitro and in vivo. *Pteridnes* 2010; 21(4): 94–102.
- Toba Y, Takada Y, Matsuoka Y, Morita Y, Motouri M, Hirai T, et al. Milk basic protein promotes bone formation and suppresses bone resorption in healthy adult men. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2001; 65: 1353–1357.
- Rayner TE, Cowin AJ, Robertson JG, Cooter RD, Harries RC, Regester GO, et al. Mitogenic whey extract stimulates wound repair activity in vitro and promotes healing of rat incisional wounds. 2000. *American Journal of Physiology—Regulatory Integrative Comparative Physiology*, 278:1651–1660.



dr n. med. Agnieszka Bańka-Wrona
lek. med. Ewa Ring

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Zastosowanie emolientów w schorzeniach dermatologicznych

Emolienty (łac. *emoliere* – zmiękczać) to preparaty do stosowania zewnętrznego, których celem jest zapewnienie skórze prawidłowego nawilżenia i elastyczności, a przez to wzmocnienie jej funkcji jako bariery ochronnej, redukcję stanu zapalnego i świądu, a także zapewnienie prawidłowego procesu regeneracji i odnowy poprzez uzupełnienie niedoborów składników substancji międzykomórkowej naskórka.

Funkcję emolientów spełniać mogą zarówno preparaty do mycia, jak i pianki, lotiony, kremy, balsamy czy maści. Dobór odpowiedniej konsystencji optymalizuje działanie preparatu, który powinien być dopasowany indywidualnie do każdego pacjenta i zależnie od towarzyszącej choroby skóry. Pamiętać także należy, że maksymalny efekt po zastosowaniu emolientów pojawia się po około 1 godzinie od aplikacji i utrzymuje się 4-6 godzin, co oznacza, że w przypadku schorzeń przebiegających z nadmierną suchością skóry aplikację należy powtarzać co 4 godziny. Podkreślić należy także konieczność ich stosowania każdorazowo po osuszeniu skóry po kąpielach, tak aby przeciwdziałać nadmiernej utracie wody z naskórka.

W dermatologii emolienty stanowią nieodzowny element terapii we wszystkich

chorobach skóry, którym towarzyszy uszkodzenie bariery naskórkowej. Największą rolę preparaty te odgrywają w leczeniu atopowego zapalenia skóry i rybiej łuski zarówno w okresach zaostrzeń, jak i w czasie remisji. Stanowią też ważny element w skutecznym i szybkim leczeniu innych typów wyprysku, łuszczycy, jako element wspomagający w kuracji przeciwtrądzikowej oraz prawidłowej pielęgnacji skóry niemowląt i noworodków czy osób ze skórą wrażliwą i nadreaktywną. Ich regularne stosowanie zalecić należy także wszystkim pacjentom z nadmierną suchością skóry, niezależnie od jej przyczyny (schorzenia ogólnoustrojowe, jak mocznica czy cukrzyca, choroby tarczycy, wyprysk podudzi na tle niewydolności żyłnej, awitaminozy, leki, starzenie się skóry).

Składniki aktywne, które wchodzi w skład emolientów, zależnie od mechani-

zmu działania podzielić możemy na humektanty (tj. substancje wiążące i zatrzymujące wodę w naskórku), preparaty o działaniu okluzyjnym (m.in.: wazelina, parafina, woski, silikon, masło shea) oraz substancje, które uzupełniają niedobory fizjologicznych lipidów naskórka (cholesterol, skwalen, fosfolipidy, wolne kwasy tłuszczowe, ceramidy). Nowoczesne emolienty zawierają także w swoim składzie substancje o działaniu przeciwzapalnym, przeciwsłonecznym czy przeciwbakteryjnym^[1].

Humektanty mają silne właściwości higroskopijne, ich cząsteczki zawierają grupy hydroksylowe, które wiążą wodę. Wbudowując się w obręb naskórka, powodują zwiększenie uwodnienia warstwy rogowej. Do grupy tej należą m.in.: mocznik, kwas mlekowy, kwas pirolidowo-karboksylowy, kwas hialuronowy, glicerol (gliceryna) oraz aminokwasy i glikole. Mocznik, który jest naturalnym czynnikiem nawilżającym (NMF), występuje w produktach stosowanych w przypadku nasilonej suchości skóry, ma dodatkowo działanie keratolityczne (w stężeniach wyższych niż 12%) i stymulujące biosyntezę lipidów naskórka. Glicerol jest silnie higroskopijny, działa także okluzyjnie i korneodesmolitycznie.

Substancje o działaniu okluzyjnym tworzą fizyczną barierę zapobiegającą odparowywaniu wody. Na powierzchni skóry tworzą cienką warstwę, ponieważ nie wchłaniają się lub wchłaniają się w niewielkim odsetku przez naskórek. Wazelina jest najsilniej działającą substancją z tej grupy, zmniejsza przeznaskórkową utratę wody o 98%. Parafina redukuje TEWL o 20 do 30%. Do wosków należą lanolina i wosk carnauba.

Substancje uzupełniające międzykomórkowe lipidy naskórka są produktami syntetycznymi lub pochodzenia roślinnego. Należą do nich triglicerydy, cholesterol, ceramidy, woski oraz oleje o wysokiej zawar-

tości niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT). Kwasy linolowy i linolenowy są prekursorami produkowanych w naskórku ceramidów, które jako lipidy warstwy rogowej naskórka hamują przeznaskórkową utratę wody (TEWL). Olej z nasion wiesiołka zawiera kwasy omega-6, które odgrywają ważne role w prawidłowym funkcjonowaniu skóry (m.in. są składnikiem budulcowym błon komórkowych skóry, przez co zapobiegają utracie wody przez naskórek, poprawiają mikrokrążenie, a tym samym odżywienie i dotlenienie skóry). W skład oleju z ogórecznika lekarskiego wchodzi m.in. kwas gamma-linolenowy, flawonoidy, garbniki i śluz, kwas jabłkowy i cytrynowy^[2]. Stosowany jest do pielęgnacji skóry bardzo suchej, łuszczącej się oraz dobrze oczyszcza skórę, usuwając zanieczyszczenia z porów i zamykając je. Do dermokosmetyków dodawane są też oleje z kiełków pszenicy, migdałów, orzechów macadamia czy jojoby. Obecne w tych substancjach niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe wpływają korzystnie na równowagę kwasowo-wodno-lipidową skóry i przyspieszają regenerację naskórka. Syntetycznymi przedstawicielami tej grupy są estry prostych kwasów tłuszczowych z alkoholami (np. izostearynian izopropylu, mirystynian propylu czy stearynian oktylu).

W dermokosmetykach mogą być zawarte substancje, które poprawiają ich skuteczność terapeutyczną. Taniny (inaczej garbniki roślinne) mają zdolność wiązania białek, co wywiera korzystny wpływ na strukturę naskórka. Wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwsłoneczne, przeciwbakteryjne i ściągające. Nie wchłaniają się, dlatego można je bezpiecznie stosować u kobiet ciężarnych oraz u małych dzieci. Wskazane są w leczeniu chorób zapalnych i wysiękowych skóry. Flawonoidy (kwercetyna, kemferol, mirycetyna, rutozyd) cha-

rakteryzują się działaniem przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, immunomodulującym oraz ochronnym przed szkodliwym wpływem promieniowania ultrafioletowego. Saponiny, inaczej glikozydy pochodzenia roślinnego (występują w nagietku, soi, aloesie, żeń-szeniu, lukrecji, kasztanowcu zwyczajnym), wykazują właściwości nie tylko przeciwzapalne, ale także przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne^[2].

W skład emolientów mogą wchodzić także cukry, takie jak beta-glukan czy ksylitol.

Beta-glukan jest polisacharydem, działa przeciwzapalnie, antyoksydacyjnie, regenerująco na podrażnienia, zmniejsza szorstkość, wysuszenie i zaczerwienienie skóry. Jest immunostymulatorem, uaktywnia i wspiera naturalne mechanizmy obronne skóry. Wyniki badania przeprowadzonego przez M. Jesenaka i wsp. na 105 pacjentach z atopowym zapaleniem skóry, opublikowane w grudniu 2015 roku, wskazują, że miejscowa aplikacja kremu zawierającego beta-glukan spowodowała istotną poprawę w zakresie zarówno subiektywnych, jak i obiektywnych objawów atopowego zapalenia skóry. Badani zauważyli zmniejszenie uczucia świądu w czasie kilku dni regularnego stosowania preparatu. Beta-glukan jest substancją stosowaną także z powodzeniem w różnych innych chorobach skóry, takich jak owrzodzenia przewlekłe czy rógowacenie słoneczne^[4,5,6].

Ksylitol, naturalny cukier pochodzenia roślinnego, nawadnia głębokie warstwy skóry oraz wzmacnia jej naturalną barierę ochronną. Ma działanie przeciwbakteryjne, dlatego może być stosowany jako zamiennik konserwantów w preparatach miejscowych. Dodatkową zaletą ksylitolu jest jego zdolność do przyspieszania gojenia i regenerowania skóry^[7,8].

Emolienty z uwagi na to, że są stosowane w schorzeniach, w których występuje zwiększone ryzyko rozwoju alergii kontak-

towej, nie powinny zawierać konserwantów, substancji zapachowych ani barwników. Jednakże analiza emolientów dostępnych w aptekach przeprowadzona przez Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2012 roku wykazała, że zdecydowana większość zawiera składniki o znanym potencjale uczulającym. Szczególnie niepokojące jest nagminne dodawanie do emolientów dostępnych w aptekach substancji zapachowych, co nie ma merytorycznego uzasadnienia^[9,10].

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą, nawrotową dermatozą zapalną, klinicznie objawiająca się zmianami o typie wyprysku. Etiopatogeneza choroby jest złożona i wieloczynnikowa. Choroba przebiega z zaburzeniem metabolizmu lipidów i syntezy białek strukturalnych (filagryna), co skutkuje nieprawidłową funkcją bariery naskórkowej, nadmierną przeznaskórkową utratą wody oraz zaburzeniami mikrobiomu. Wynikiem tych procesów jest nadmierna suchość skóry, utrata naturalnego kwasowego odczynu skóry [Eichenfield i Totri, Optymalizacja wyników leczenia atopowego zapalenia skóry], kolonizacja skóry całego ciała przez drobnoustroje chorobotwórcze, m.in. *Staphylococcus aureus* oraz zwiększone ryzyko infekcji skóry przez wirusy, bakterie i grzyby. Wszystkie te zaburzenia dodatkowo nasilają typowy dla atopowego zapalenia skóry świąd. W leczeniu atopowego zapalenia skóry zarówno w okresach zaostrzeń, jak i remisji ważną rolę spełniają odpowiednio dobrane emolienty, w których składzie powinny znaleźć się także substancje o działaniu przeciwzapalnym, przeciwswiądowym oraz normalizującym skład mikrobio-

mu skóry. Jednocześnie zaznaczyć należy, że konsystencja emolientów powinna być dobierana zależnie od nasilenia stanu zapalnego skóry^[1]. W badaniach przeprowadzonych w Rady Children's Hospital (San Diego, CA, USA) oceniano wpływ sekwencji stosowania kąpeli i emolientów na stopień nawilżenia skóry zarówno u pacjentów atopowych, jak i nieatopowych. Wyniki badania wykazały, że kąpiel bez następnej aplikacji preparatów nawilżających pozostawia skórę bardziej wysuszoną niż przed kąpielą, a zastosowanie emolientów zarówno bezpośrednio po kąpeli, jak i z opóźnieniem zwiększało stopień nawilżenia skóry. Co więcej, stosowanie emolientów bez kąpeli powodowało najwyższy stopień nawodnienia pod koniec 2-godzinnej obserwacji^[2]. W sposób bezpośredni wyniki tych badań wskazują na konieczność codziennego stosowania odpowiedniej pielęgnacji.

Wyprysk

Wyprysk jest ostrym lub przewlekłym stanem zapalnym skóry w reakcji na działanie substancji alergizujących lub drażniących. W następstwie rozwoju reakcji zapalnej dochodzi do uszkodzenia ciągłości naskórka, co prowadzi do zaburzenia jego funkcji oraz wywołuje suchość skóry. W każdej postaci wyprysku stosowanie emolientów ma więc działanie wspomagające terapię, przywracając funkcje bariery naskórkowej, ważny jest jednak dobór odpowiedniej konsystencji preparatów. I tak w ostrym wyprysku wybieramy lotiony i kremy, w wyprysku przewlekłym sięgamy po preparaty o bogatszej konsystencji, np. maści. Regularne stosowanie preparatów nawilżających ma też duże znaczenie w przewlekłym wyprysku rąk z podrażnienia, stanowiąc ważny element zarówno leczenia jak i prewencji nawrotów choroby.

Rybia łuska

Rybia łuska to grupa chorób z zaburzeniami rogowacenia, wtórnie prowadzącymi do wytworzenia ognisk hiperkeratozy oraz rozwoju miernie nasilonego stanu zapalnego. W tej grupie pacjentów konieczne jest systematyczne stosowanie preparatów nawilżających oraz delikatnie złuszczących, tak aby zapewnić jak najlepsze funkcjonowanie bariery naskórkowej.

Łuszczyca

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą skóry, w przebiegu której powstają zmiany skórne rumieniowo-złuszczone, na powierzchni których tworzy się gruba łuska. W przypadku tej choroby emolienty znajdują zastosowanie zarówno w terapii postaci o przebiegu łagodnym (jako uzupełnienie leczenia miejscowego), jak i ciężkim (jako uzupełnienie terapii systemowej), co jest szczególnie istotne w przypadku leczenia retinoidami oraz fototerapii z uwagi na występujące w ich przebiegu wysuszenie skóry.

Trądzik zwyczajny

Prawidłowa pielęgnacja skóry trądzikowej, obok stosowania leków miejscowo i ogólnie, wymaga stosowania emolientów z uwagi na drażniące działanie wielu leków stosowanych w tej chorobie. Jest to szczególnie ważne w przypadku leczenia miejscowymi retinoidami, których często nie udaje się stosować bez jednoczesnego nakładania preparatów nawilżających w odstępie 5-10 minut od ich nałożenia. W tym przypadku ważne jest, aby odpowiednio dobrać ich konsystencję oraz unikać składników potencjalnie komedogennych. Kolejnym ważnym wskazaniem do aplikacji emolientów w przebiegu trądziku zwyczajnego jest terapia izotretynoiną, w przebiegu której do-

chodzi do znacznego wysuszenia skóry, a niekiedy także zapalenia skóry z podrażnienia (*retinoiddermatitis*).

Podsumowanie

Emolienty i dermokosmetyki są zróżnicowaną grupą preparatów, które mają przywracać prawidłową budowę i funkcję bariery naskórkowej. Z uwagi na to, że poszczególne preparaty różnią się podłożami, składem i zawartością substancji aktywnych, wybór konkretnego produktu powinien być dostosowany do potrzeb indywidualnych pacjenta. Zdecydowanie się na dany emolient z szerokiej oferty aptecznej jest nie tylko wielkim wyzwaniem, ale wiąże się też z ryzykiem rozwoju alergii kontaktowej na niektóre składniki. Z tego powodu lekarz prowadzący powinien wspierać swoich pacjentów, opierając się na wiedzy medycznej i doświadczeniu w doboru odpowiednich dla nich dermokosmetyków.

Piśmiennictwo:

1. Sikorska M., Nowicki R., Wilkowska A., Pielęgnacja skóry suchej i wrażliwej, *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*, Volume 2, Issue 4, October–December 2015, Pages 158-161, ISSN 2353-3854.
2. Maia Campos PM, Gianeti MD, Kanashiro A, Lucisano-Valim YM, Gaspar LR, – In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of an association of bioflavonoids with liposoluble vitamins. *Photochem. Photobiol.* – May 1, 2006; 82 (3); 683-8.
3. Kacalak-Rzepka, Bielecka-Grzela S., Klimowicz A., Wesołowska J., Maleszka R. Sucha skóra jako problem dermatologiczny i kosmetyczny. *Annales Academie Medicae Stetinensis*, 2008, 54, 3, 54-57.
4. Gautier S, Xhaufaire-Uhoda E, Gonry P, Pierard GE. Chitin-glucan, a natural cell scaffold for skin moisturization and rejuvenation. *Int J CosmetSci.* 2008;30: 459–69.
5. Medeiros SDV, Cordeiro SL, Cavalcanti JEC, et al. Effects of purified *saccharomyces cerevisiae* (1 β 3)-b-glucan on venous ulcer healing. *Int J Mol Sci.* 2012; 13:8142–58.
6. Pillai R, Redmond M, Roding J: Anti-wrinkle therapy: significant new findings in the non-invasive cosmetic treatment of skin wrinkles with beta-glucan. *Int J Cosmet Sci* 2005;27:292.
7. Amaral LF, Camilo NS, Pereda MD, Levy CE, Moriel P, Mazzola PG. Evaluation of antimicrobial effectiveness of C-8 xylitol monoester as an alternative preservative for cosmetic products. *Int J CosmetSci – October 1, 2011; 33 (5); 391-7.*
8. Silveira JE, Pereda MC, Nogueira C, Dieamant G, Cesar CK, Assanome KM, Silva MS, Torello CO, Queiroz ML, Eberlin S. Preliminary safety assessment of C-8 xylitol monoester and xylitol phosphate esters. *Int J CosmetSci – February 1, 2016; 38 (1); 41-51.*
9. Kordus K, Śpiewak R. Emolienty z apteki – pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? *Alergia Astma Immunologia* 2012; 17 (3): 147-153.
10. Noiesen E, Munk MD, Larsen K iwsp. Difficulties in avoiding exposure to allergens in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2007;57(2): 105-9.
11. Czarnecka-Operacz M, Nowy algorytm leczenia atopowego zapalenia skóry o łagodnym i średnim nasileniu objawów klinicznych: miejscowe stosowanie pimekrolimusu w kremie 1%. *Alergoprofil* 2014, Vol. 10, Nr 4, 5-8.
12. Chiang C, Eichenfeld LF, Quantitive assessment of combination bathing and moisturizing regiment on skin hydration in atopic dermatitis, *Pediatr Dermatol* 2009;26:273-8.



dr n. med. Justyna Sicińska

Klinika Dermatologii CSK MSW w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka, MBA

Preparaty poprawiające właściwości barierowe skóry w leczeniu dermatoz

Jednym z podstawowych warunków prawidłowego funkcjonowania i zachowania zdrowego wyglądu skóry jest utrzymanie odpowiedniego stopnia jej nawilżenia i natłuszczenia. W tym celu w pielęgnacji wykorzystywane jest zjawisko okluzji, czyli pokrywania powierzchni skóry warstwą preparatu kosmetycznego, który tworzy na niej cienką warstwę. Związki wykazujące działanie okluzyjne nazywamy emolientami. Efektem ich działania jest zmiękczenie i wygładzanie skóry – ich nazwa pochodzi od słowa *emolliare*, oznaczającego w języku łacińskim zmiękczenie.

Pielęgnacja z zastosowaniem preparatów emolientowych ma zasadnicze znaczenie w atopowym zapaleniu skóry i schorzeniach pochodnych, w innych formach wyprysku (w tym w wyprysku ze zużycia), a także w wielu dermatozach przebiegających z suchością i łuszczeniem, jak łuszczyca i zaburzenia rogowacenia.

Funkcja naskórka – utrzymanie bariery skórnej

Funkcja ochronna naskórka zależy przede wszystkim od budowy i funkcji warstwy rogowej. Ta zbudowana jest z korneocytów, otoczonych cienką warstwą lipidów, stanowiących połączenie ceramidów, cholesterolu oraz wolnych kwasów tłuszczowych, tworzących wspólnie układy lamelarne^[1]. Ilość i jakość lipidów oraz przestrzenna ich

organizacja warunkują prawidłowe funkcjonowanie warstwy rogowej.

Najnowsze badania pogłębiają rozumienie przyczyn dysfunkcji skóry w stanach chorobowych. Analizując patogenezę atopowego zapalenia skóry (AZS), podnosi się zarówno istnienie dysfunkcji układu immunologicznego prowadzącej do nadwrażliwości związanej z obecnością patologicznych IgE, jak również istnienie zaburzonej bariery skórnej. Od lat trwa debata odnośnie do tego, które zjawisko ma charakter pierwotny, a które – wtórny.

Wiadomo, że prócz znanej roli zaburzonej równowagi między limfocytami Th1 a Th2, roli komórek Th17, a także limfocytów B, w patogenezie AZS biorą udział eozynofile oraz komórki tłuszczne^[2,3]. Nowym odkryciem jest identyfikacja roli tzw. nuocytów, czyli podtypu komórek immunokompetentnych ILC2, które są odpowiedzialne

za wytwarzanie cytokin zapalnych, głównie IL5 i IL13^[4,5].

W utrzymaniu prawidłowej bariery skórnej dużą rolę odgrywa filagryna, kluczowe białko związane z funkcją ochronną naskórka. Mutacje genu kodującego filagrynę stwierdza się nie tylko u osób z rybią łuską zwykłą, ale wykazano, że wiążą się z ryzykiem rozwoju AZS^[6,7]. Jednym z mechanizmów prozapalnych związanych z filagryną jest uwalnianie rodziny cytokin związanych z komórkami nabłonka z grupy limfoprotein zrębu grasicy (TSLP), IL-25 i IL-33^[8]. Wspomniane cytokiny są silnymi aktywatorami limfocytów Th2. Wyniki badań wskazują, że TSLP aktywuje bazofile i komórki ILC2^[9].

Wyniki nowych badań wskazują, że nie tylko defekty genu kodującego filagrynę odpowiadają za tendencję do suchości skóry i rozwoju AZS, lecz także geny kodujące inne związki jak TSLP^[10].

Wytwarzanie substancji białkowych i tłuszczowych o nie do końca prawidłowej budowie prowadzi do powstawania mniej skutecznego „cementu” międzykomórkowego, a to upośledza funkcję barierową skóry i zwiększa utratę wody z warstwy rogowej naskórka. Z tego powodu korneocyty ulegają zmniejszeniu („obkurczeniu”), co zwiększa przestrzenie międzykomórkowe. W efekcie dochodzi do zwiększonej utraty wody przez naskórek, ale także do przedostawania się w obręb szczelin szkodliwych czynników chemicznych i związków o potencjale wywoływania reakcji podrażnienia lub reakcji alergicznej. Takie zmiany można zaobserwować także u osób zdrowych, w wyniku wielokrotnego stosowania klasycznych związków myjących, które usuwają lipidy z powierzchni skóry.

Stopień nawilżenia skóry związany jest z budową, jak również i funkcją jej warstwy rogowej. Odpowiedni stopień uwodnienia w największym zakresie wpływa na zachowanie jej integralności jako bariery, a co za tym idzie – elastyczności i gładkości.

Utrzymanie prawidłowego nawilżenia skóry można osiągnąć różnymi metodami: przez powierzchniową aplikację hydrofilowych związków o zdolnościach absorpcji wody, przez zastosowanie związków, które mają zdolność wiązania wilgoci w głębszych warstwach naskórka lub przy użyciu odpowiednich substancji czy ich kompozycji, tworzących na skórze film o działaniu okluzyjnym.

Emolienty w preparatach do pielęgnacji skóry

Emolientami można nazwać wiele substancji zarówno naturalnych, jak i syntetycznych. W literaturze spotyka się wiele różnych klasyfikacji związków zaliczanych do tej grupy.

Ważną grupą związków, które wykazują działanie okluzyjne, są oleje roślinne. Należą do najstarszych surowców stosowanych w preparatach pielęgnacyjnych – używano ich już w starożytnym Egipcie, Mezopotamii i Chinach. Mają one postać ciekłych tłuszczów i najczęściej są otrzymywane z nasion, kielków i owoców roślin oleistych. Oleje roślinne stanowią mieszaniny triglicerydów kwasów tłuszczowych, zawierają niezbędne, nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) i mają zdolność przywracania skórze fizjologicznego kwaśnego odczynu, przez co przyczyniają się do wywoływania efektu przeciwzapalnego i przeciwalergicznego kosmetyku. W kosmetykach obecnie często spotyka się olej lniany, słonecznikowy, sojowy, konopny czy z zarodków pszenicznych. Oleje z nasion wiesiołka, ogórecznika czy czarnej porzeczki są szczególnie cenione, ponieważ zawierają duże ilości kwasu γ -linolenowego (GLA) o działaniu przeciwzapalnym. Olejami o niskim potencjale drażniącym są oleje sezamowy, morelowy, z rokitnika, a także ze słodkich migdałów.

Ważnym naturalnym źródłem związków lipidowych są orzechy, takie jak nerkowce, orzechy włoskie czy orzechy makadamia. Są

one bogatym źródłem sfingolipidów, karotenoidów i ceramidów, co czyni je bardzo dobrym naturalnym składnikiem preparatów emolientowych^[11]. Cechują się stabilnością związków lipidowych, co pozwala utrzymać wysoką zawartość substancji czynnych w trakcie technologicznej obróbki produktów składowych^[12]. Warto zwrócić uwagę, że wspomniane związki mają działanie nie tylko natłuszczające, lecz także antyoksydacyjne i przeciwzapalne.

Prócz tradycyjnie stosowanych olejów roślinnych i mineralnych coraz częściej w recepturze nowotworzonych preparatów pojawiają się ich polihydroksylowane pochodne. Związki te charakteryzują się znacznie lepszymi właściwościami nawilżającymi niż substancje natywne.

Często spotykanym składnikiem preparatów kosmetycznych jest także skwaleń. Ten biogeny węglowodór wybitnie przyczynia się do zwiększenia bariery ochronnej przez duże powinowactwo do powierzchniowych warstw skóry.

Konkurencyjnymi surowcami dla olejów mineralnych stały się oleje silikonowe. Są bezbarwne, bezwonne, obojętne chemicznie. Są one wyjątkowo stabilne i zachowują odporność na działanie tlenu, wody, światła.

Podsumowując, dzięki swoim właściwościom emolienty stosowane w preparatach kosmetycznych obniżają przeznaskórkowy ubytek wody (*transepidermal water loss*, TEWL). Ten mierzalny parametr pośrednio pokazuje stopień uszkodzenia bariery naskórkowej. Jego pomiar przed włączeniem terapii emolientami i w czasie niej w sposób obiektywny pokazuje skuteczność postępowania.

Terapia emolientowa – aspekty praktyczne

Aby uzyskać pełne działanie emolientów na skórę, odpowiednio dobrany preparat na-

leży aplikować regularnie i w odpowiedniej ilości (tygodniowo średnio ok. 500 g u osoby dorosłej i 250 g u dziecka). Wybór preparatu emolientowego zależy od wieku pacjenta, nasilenia suchości, tendencji do reakcji alergicznych lub podrażnienia oraz stopnia suchości skóry.

Mleczka i lotiony poleca się do stosowania na skórę owłosioną głowy, a na pozostałe okolice ciała przy nieznacznej suchości. Przy umiarkowanej suchości bardziej odpowiednie są preparaty w postaci kremu, zaś maści poleca się przy bardzo suchej skórze z zaznaczonym złuszczeniem. Wielu czynnych zawodowo pacjentów niechętnie stosuje preparaty o wysokiej zawartości lipidów z uwagi na mniejsze walory użytkowe. Aby uniknąć sytuacji braku współpracy, warto dopytywać pacjentów, czy akceptują preparaty tłuste i w razie potrzeby polecać alternatywne produkty o lżejszych konsystencjach, które jednak pacjent będzie musiał częściej stosować.

Emolienty występują także w postaci preparatów do mycia (płyny/żele do kąpieli lub pod prysznic). Warto je polecać jako element terapii w przypadkach pacjentów z bardzo nasiloną suchością lub jako jedyny preparat przy niewielkim deficycie natłuszczenia i nawilżenia skóry. Sprawdzają się one u osób, które są niechętnie do aplikowania preparatów po kąpieli. Najlepszy efekt uzyskuje się przy ekspozycji na te preparaty, która trwa minimum 10 minut. Woda nie powinna być gorąca, lecz letnia (wysoka temperatura wzmacnia odczucie świądu). Po kąpieli w celu osuszenia skóry nie powinno się mocno pocierać, a jedynie oklepywać miękkim bawełnianym ręcznikiem. W przypadku dermatoz przebiegających z dużą suchością skóry wielu autorów podkreśla zasadę „trzech złotych minut”, która mówi, że właśnie w tym krótkim czasie po zakończeniu kąpieli warto nałożyć preparat nawilżający-co-natłuszczający, gdyż umożliwia to skuteczniejszą penetrację preparatu pielęgnacyj-

nego i tym samym – uzyskanie lepszego efektu terapeutycznego.

Przy terapii z użyciem preparatów emolientowych zdarzają się reakcje podrażnieniowe, szczególnie często spotykane u osób z atopowym zapaleniem skóry lub trądzikiem różowatym. W przypadku przemijających odczuć subiektywnych pod postacią uczucia ciepła lub lekkiego łaskotania czy szczypania, stosowanie produktu może być kontynuowane. Gdy jednak te subiektywne odczucia utrzymują się, należy rozważyć odstawienie produktu. Podobnie należy zaprzestać stosowania danego preparatu w przypadku pojawiania się cech wyprysku kontaktowego.

Inne potencjalne niekorzystne efekty to zapalenie mieszków włosowych (bakteryjne lub bezbakteryjne) oraz możliwość zaostrzenia innej dermatozy, takiej jak trądzik lub okołoustne zapalenie skóry.

Zarówno jeśli chodzi o uzyskanie efektu optymalnego nawilżenia i natłuszczenia skóry, jak również o niewystępowanie zjawisk niepożądanych, dobór preparatu odbywa się właściwie metodą prób i błędów (po uwzględnieniu szczegółowo zebranego wywiadu dotyczącego nadwrażliwości lub alergii pacjenta na składniki potencjalnego preparatu).

Warto pamiętać, że stosowanie emolientów wspiera leczenie chorób z kręgu wyprysku, przyczyniając się do skracania okresu glikokortykosteroidoterapii miejscowej. W przypadku tych dermatoz warto po krótkim leczeniu preparatami z tej grupy polecać choremu tzw. terapię przerywaną z rzadszą aplikacją leku. Po zakończeniu tego etapu terapii, pacjent powinien utrzymać stosowanie emolientów przez długi czas (wiele tygodni, a nawet miesięcy), gdyż tylko takie postępowanie pozwala na podtrzymanie remisji i wydłużenie okresu bezobjawowego.

Piśmiennictwo:

1. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, Macgowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 Aug;129(8):1892-908.
2. Molino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy.* 2011 Sep 23.
3. Hershko AY, Suzuki R, Charles N, Alvarez-Errico D, Sargent JL, Laurence A, et al. Mast cell interleukin-2 production contributes to suppression of chronic allergic dermatitis. *Immunity.* 2011 Oct 28. 35 (4):562-71.
4. Kim BS, Wang K, Siracusa MC, Saenz SA, Brestoff JR, Monticelli LA, et al. Basophils promote innate lymphoid cell responses in inflamed skin. *J Immunol.* 2014 Oct 1. 193 (7):3717-25.
5. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013 Dec 16.
6. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int.* 2011 Mar. 60(1):1-9.
7. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006 Mar. 38(3):337-42.
8. Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev.* 2008 Dec. 226:172-90.
9. Hershko AY, Suzuki R, Charles N, Alvarez-Errico D, Sargent JL, Laurence A, et al. Mast cell interleukin-2 production contributes to suppression of chronic allergic dermatitis. *Immunity.* 2011 Oct 28. 35 (4):562-71.
10. Margolis DJ, Kim B, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2014 Mar. 150 (3):254-9.
11. Alasvalar CI, Bolling BW2. Review of nut phytochemicals, fat-soluble bioactives, antioxidant components and health effects. *Br J Nutr.* 2015 Apr;113 Suppl 2:S68-78.
12. Bolling BW1, Chen CY, McKay DL, Blumberg JB. Tree nut phytochemicals: composition, antioxidant capacity, bioactivity, impact factors. A systematic review of almonds, Brazils, cashews, hazelnuts, macadamias, pecans, pine nuts, pistachios and walnuts. *Nutr Res Rev.* 2011 Dec;24(2):244-75.



lek. med. Piotr Drozdowski¹
prof. dr hab. n. med. Paweł Surowiak^{1,2,3}

¹ Dermamed Centrum Medycyny Estetycznej i Laseroterapii
we Wrocławiu

² Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³ Podyplomowa Szkoła Medycyny Estetycznej, PTL w Warszawie

Thermi RF® – prawdziwa rewolucja w chirurgii plastycznej?

W swojej codziennej praktyce w chirurgii plastycznej i medycynie estetycznej spotykamy się z pewnymi problemami medycznymi, które – ze względu na swoją złożoność oraz trudności w uzyskaniu długotrwałych efektów – stanowią prawdziwą zmołę zarówno pacjentów, jak i ich lekarzy.

Jednym z takich problemów jest nadmiar zwiotczalej skóry, w takich okolicach jak podbródek, policzki, pośladki, piersi, ramiona, uda czy powłoki brzuszne. Tacy pacjenci coraz częściej trafiają do naszych gabinetów i nie zawsze godzą się na inwazyjne – chirurgiczne metody leczenia owej przypadłości. W ostatnich latach odnotowuje się bardzo wyraźny trend w kierunku stosowania minimalnie inwazyjnych metod leczenia, które nie wiążą się z generowaniem widocznych blizn oraz które są obciążone mniejszym ryzykiem poważnych powikłań, takich jak krwiak, infekcja, martwica skóry czy uszkodzenie nerwów istotnych klinicznie (np. nerwu twarzowego).

W opisywanym kontekście co jakiś czas pojawiają się technologie, których autorzy obiecują „cudowne” wyniki przy minimalnym stopniu inwazyjności. Ile razy słyszeliśmy już, że jakaś technologia medyczna miała się okazać rewolucyjną i – nomen omen – zrewolucjonizować świat medyczny. Jako lekarze podchodzimy do takich rewelacji ze słuszną dawką ostrożności. Zanim zdecydujemy się na wypróbowanie takiej przełomowej technologii, robimy dokładny research rynku, sprawdzamy efekty uzyskane w innych ośrodkach, a przede wszystkim – poddajemy pod wątpliwość zasadę działania „nowego” i cierpliwie, obiektywnie analizujemy argumenty, przemawiające za fir-

mowaniem swoim autorytetem wybranej technologii.

Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia, postanowiliśmy bliżej przyjrzeć się Thermi RF® – podskórnej, „iniekcyjnej” radiofrekwencji, która znajduje zastosowanie w szeregu wskazań estetycznych:

- wiotkość skóry podbródka, policzków, ramion, piersi, pośladków, ud, powłok jamy brzusznej,
- leczenie nadpotliwości pach,
- zwiotczenie ścian pochwy, skóry sromu, nietrzymanie moczu,
- zmarszczki mimiczne odporne na działanie toksyny botulinowej lub w przypadku istnienia przeciwwskazań.

Pytanie, które nasuwa się zaraz po przeanalizowaniu powyższego panelu wskazań (i nie może pozostać bez odpowiedzi) brzmi: „w jaki sposób jedno urządzenie, działające w oparciu o jeden rodzaj energii, może przynieść pożądane efekty w tak wielu – z pozoru odmiennych – wskazaniach?”. Kluczem do rozwiązania tej zagadki jest zrozumienie zasady działania urządzenia oraz związanego z tym przebiegu zabiegu. Thermi RF® wykorzystuje intensywne monopolarne fale o częstotliwości radiowej. Zastosowanie fal o częstotliwości radiowej w medycynie jest gruntownie przebadane i sprawdza się między innymi w onkologii do przezskórnej ablacji (zniszczenia) guzów, w tym guzów wątroby. W przypadku Thermi RF® fale są emitowane przez sondę, którą wprowadza się poprzez niewielkie nakłucia w granice skóry i tkanki podskórnej. Zabieg wykonuje się w znieczuleniu miejscowym – tumescentnym, tj. przy użyciu rozcieńzonego roztworu środka znieczulającego z dodatkiem m.in. adrenaliny. Poprzez oddziaływanie wysokiej temperatury w miejscu oddziaływania fal o częstotliwości radiowej dochodzi do obkurczenia włókien kolagenowych, stymulacji procesów regeneracji oraz two-

rzenia nowych włókien kolagenowych. Powyższe procesy prowadzą do stopniowej poprawy elastyczności skóry lub błony śluzowej oraz jej obkurczenia. Efekt ten jest widoczny natychmiast po zakończeniu zabiegu, natomiast nasila się wraz z upływem czasu wskutek aktywacji długofalowych procesów naprawczych w obrębie skóry i tkanki podskórnej. W przypadku leczenia nadpotliwości, docelowymi strukturami są gruczoły potowe, które są uszkodzane poprzez działanie wysokiej temperatury. Uzyskany efekt redukcji stopnia pocenia się jest trwały, a rekonwalescencja – praktycznie natychmiastowa.

W celu poprawy bezpieczeństwa zabiegu oraz optymalizacji wyników wprowadzono dodatkowe, wspomagające techniki, które stanowią integralną część każdej procedury. Pierwszą z nich jest mapowanie nerwów za pomocą stymulatora nerwów obwodowych. Technika ta, stosowana szeroko w medycynie, m.in. w neurologii oraz anestezjologii, polega na pobudzaniu gałęzi nerwowych przy użyciu niskonapięciowego prądu wraz z interpretacją odpowiedzi tkanek. W praktyce, po przyłożeniu urządzenia wielkości długopisu do powierzchni skóry, lekarz otrzymuje jasną informację, czy w tym miejscu przebiega nerw. W przypadku procedury Thermi Rase, czyli redukcji zmarszczek mimicznych w obrębie gładzyski (okolica między brwiami), mapowanie jest niezbędne do określenia przebiegu nerwu, który operator zamierza uszkodzić w celu relaksacji mięśnia marszczącego brwi. W przypadku zabiegów obejmujących okolice podbródka i gałęzi żuchwy, dokładne mapowanie gałęzi brzożnej nerwu twarzowego pozwala na uniknięcie jego przypadkowego uszkodzenia, mogącego skutkować poważnymi problemami zdrowotnymi. Kolejną metodą pozwalającą na bezpieczne przeprowadzenie zabiegu i redukującą częstość powikłań pod postacią oparzenia skóry jest monito-

rowanie temperatury powierzchniowej skóry w czasie rzeczywistym za pomocą kamery termowizyjnej. Pozwala to na ocenę stopnia ocieplenia powłok ciała w okolicy poddawanej zabiegowi. Obok informacji zwrotnej z końcówki terapeutycznej, dotyczącej temperatury wokół sondy, operator otrzymuje precyzyjną wartość temperatury skóry. Pozwala to na bardzo dokładne wykonanie zabiegu, tj. osiągnięcie maksymalnej, terapeutycznie skutecznej temperatury wewnątrz leczonej okolicy, przy minimalnym uszkodzeniu termicznym powierzchni skóry, która jest w tym przypadku tzw. narządem krytycznym.

Kolejną zaletą Thermi RF®, oprócz szerokiego panelu zastosowań, jest również różny stopień inwazyjności w zależności od wskazań medycznych. Najczęściej stosowana pod postacią podskórną, iniekcyjną, może być również używana powierzchniowo, bez przerywania ciągłości skóry. Taka technika jest stosowana w przypadku redukcji drobnych zmarszczek okolicy m.in. tzw. „kurzych łapek”, powiek górnych i dolnych (Thermi Smooth) lub w ginekologii estetycznej (Thermi VA). Zabieg nie wymaga znieczulenia

i charakteryzuje się natychmiastowym powrotem do aktywności, w tym seksualnej.

Należy stwierdzić, że Thermi RF®, biorąc pod uwagę zarówno wszechstronność zastosowań, poziom bezpieczeństwa, mechanizm działania, stopień inwazyjności oraz dostępność (Thermi Smooth może być wykonywany również przez średni personel medyczny oraz kosmetologów na zlecenie lekarza), ma szansę zrewolucjonizować rynek estetycznych usług medycznych. Zrewolucjonizować – w najlepszym tego słowa znaczeniu. Jest on bowiem bardzo atrakcyjną propozycją dla tych pacjentów, którzy nie chcą lub nie mogą poddać się zabiegom chirurgicznym, u których procedury inwazyjne z zakresu chirurgii plastycznej nie przyniosły spodziewanego efektu lub u tych, którzy oczekują na trwały efekt redukcji nadmiernej potliwości w obrębie dołów pachowych. W porównaniu do innych zabiegów z pogranicza chirurgii plastycznej i medycyny estetycznej, Thermi RF®, ze względu na opisany powyżej podwójny system kontroli bezpieczeństwa przebiegu procedury, oferuje maksymalny efekt terapeutyczny przy minimalnym ryzyku wystąpienia istotnych efektów ubocznych.

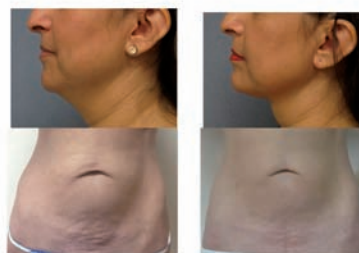

DERMAMED
Medycyna estetyczna i laseroterapia

**Największe Centrum Medycyny
Estetycznej i Laseroterapii**

Dwa oddziały we Wrocławiu:
ul. Żeromskiego 77
ul. Krzycka 92

tel. 71 3414243
email: dermamed@dermamed.com.pl

www.dermamed.com.pl



Rewolucyjny lifting Thermi w Dermamed

aesthetica

mgr Juliane Meyer, dr n. med. Achim Salamon, mgr Nicole Herzmann,
Stefanie Adam, lek. med. Hans-Dieter Kleine, dr n. med. Inge Matthiesen,
lek. med. Klaus Ueberreiter, dr n. med. Kirsten Peters

Izolacja i potencjał do różnicowania ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych z tkanki tłuszczowej zebranej metodą liposukcji przy użyciu strumienia wody

Zabieg liposukcji zyskał na znaczeniu dzięki terapeutycznemu zastosowaniu wyizolowanej tkanki tłuszczowej do przeszczepów autologicznych^[1,2]. Z tego względu, właściwości wyizolowanej tkanki, takie jak wielkość cząstek tłuszczu, żywotność, liczba adipocytów oraz innych komórek tkanki tłuszczowej lub struktur funkcjonalnych (np. naczyń krwionośnych) powinny zostać dokładnie zbadane.

Przykładem nowoczesnych opatrunków są hydrokoloidy. W ich skład wchodzi najczęściej: karboksymetyloceluloza, żelatyna, pektyny, hydropolimery oraz hydrofobowy poliizobutylen. Istotą działania opatrunku jest zapewnienie wilgotnego środowiska w obrębie rany. Hydrokoloid wiąże wodę oraz pochłania wysięk. Wilgotne środowisko umożliwia szybką proliferację keratynocytów i naskórkowanie rany.

Tkanka tłuszczowa jest zbudowana z różnych typów komórek (adipocytów, komórek endotelialnych, fibroblastów, komórek krwi i komórek krwio-pochodnych oraz z komórek macierzystych tkanki tłuszczowej adMSC [adipose tissue derived Me-

senchymal Stem Cell])^[3-6]. Enzymatyczne trawienie tkanki tłuszczowej oraz usunięcie adipocytów prowadzi do otrzymania tzw. frakcji SVF (Stromal Vascular Fraction), którą z sukcesem używano w różnych zastosowaniach klinicznych, takich jak uzupełnianie przeszczepów tłuszczu, leczenie nietrzymania moczu czy ran przewlekłych^[7-10].

Zuk i wsp. jako pierwsi opisali adMSC^[6]. Dzięki zdolności do samoodnawiania się oraz różnicowania multipotentnego, adMSC mają duże znaczenie w homeostazie i regeneracji tkanek^[11]. Ludzkie adMSC bezpośrednio różnicują się w osteoblasty i komórki endotelialne na modelu złamania nieciągłego^[12]. W badaniach pojedynczych przypad-

ków ludzkie adMSC były z sukcesem stosowane do leczenia znaczących defektów sklepienia czaszki^[13] i szczęk^[14]. Co więcej, adMSC pozostają w miejscu przeszczepu przez długi okres czasu^[15,16].

W porównaniu do szpiku kostnego, tkankę tłuszczową można pobierać w dużych ilościach, z dużą ilością komórek macierzystych oraz przy mniejszym uszkodzeniu miejsca pobierania^[17]. AdMSC występują w stężeniu około 50.000 komórek na ml tkanki tłuszczowej (około 7% komórek w tkance rozpuszczonej enzymatycznie)^[18,19], co stanowi 100 razy większą liczbę niż liczba mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC [Mesenchymal Stem Cell]) izolowanych ze szpiku kostnego^[17]. Zastosowanie komórek macierzystych organizmów dorosłych nie stanowi problemu etycznego, w przeciwieństwie do zarodkowych komórek macierzystych. Ponadto adMSC spełniają wszystkie charakterystyki MSC zdefiniowane przez International Society for Cellular Therapy, The International Federation of Adipose Therapeutics and Sciences, i inne^[20,21].

Tkanka tłuszczowa może być pobierana różnymi metodami, takimi jak resekcja, konwencjonalna liposukcja, aspiracja strzykawką, i inne^[2]. Poszczególne metody stosowane w liposukcji mogą wpływać na żywotność komórek obecnych w pobieranej tkance^[22,23]. Liposukcja za pomocą strumienia wody (WAL [Water-jet Assisted Liposuction]) stanowi procedurę polegającą na zastosowaniu roztworu w formie cienkiego, pulsacyjnego, skierowanego strumienia w kształcie wachlarza^[24,25]. Kaniula stosowana podczas operacji składa się z dwóch kanałów, które umożliwiają jednoczesną infiltrację roztworu nasiąkowego oraz aspirację pojawiającego się roztworu wody i tłuszczu. Tym samym ilość płynu infiltrowanego do tkanki jest znacznie mniejsza niż podczas klasycznej procedury liposukcji, co zmniejsza ryzyko ubocznych objawów ze strony

układu sercowo-naczyniowego. Umożliwia to uzyskanie pożądanego efektu estetycznego oraz bezpieczeństwa pacjenta, przy jednoczesnej ochronie zbieranej tkanki tłuszczowej. Przeprowadzone przez nas badania miały na celu sprawdzenie jakości autologicznych przeszczepów otrzymanych przy pomocy WAL i wskazały na zachowanie zdolności do różnicowania komórek macierzystych wyizolowanych z tkanki WAL. W tym celu zbadaliśmy żywotność, liczbę oraz potencjał różnicowania do adipocytów i osteocytów komórek adMSC, wyizolowanych z tkanki pozyskanej metodą WAL.

Metody

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie plastiki pochodziły z Greiner Bio-One (Frickenhansen, Niemcy), a odczynniki chemiczne z Sigma-Aldrich (Steinheim, Niemcy).

Dawcy

Badanie obejmowało 13 pacjentów (1 mężczyzna i 12 kobiet) w okresie 27 miesięcy od sierpnia 2012 do października 2014 r. Pacjenci podpisali formularz świadomej zgody na udział w badaniu. Badanie zostało zaakceptowane przez komitet etyczny Rostock University Medical Center pod numerem A2013-0112 i spełnia wymagania etyczne zdefiniowane przez World Medical Association Declaration of Helsinki.

Aspiracja ludzkiej tkanki tłuszczowej

Procedura liposukcji została przeprowadzona według protokołu BEAULI opisanego w Ueberreiter i wsp.^[26]. Pulsacyjny strumień wody był stosowany do infiltracji z jednoczesną aspiracją. Do infiltracji stosowano 3 zakresy, od 90 ml na minutę $\pm$ 15% do 130 ml na minutę $\pm$ 15%. Roztwór do infiltracji stanowił klasyczny roztwór Kleina, ogrzany

do 37-38°C. Kaniule do zbierania miały zewnętrzną średnicę 38 mm oraz ostre końce. Po pierwszej infiltracji nie ma potrzeby stosowania przerwy przed rozpoczęciem aspiracji. Negatywne ciśnienie aspiracji było dostosowywane do 500 mbar.

Ocena żywotności tkanki wyizolowanej metodą WAL

Do oceny żywotności pobranej tkanki wykonano barwienie na komórki żywe/marwe według procedury opisanej wcześniej^[27]. Pobrana tkanka była przez 10 minut inkubowana z podłożem hodowlanym Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Life Technologies, Darmstadt, Niemcy) uzupełnionych 3 μM Hoechst 33342 (trójchlorek Bis-benzimide H33342), 500 nM jodkiem propydydy, oraz 1 μM estrem acetoksymetylo kalceiny (Life Technologies). Tkanki były następnie analizowane za pomocą mikroskopii fluorescencyjnej (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Göttingen, Niemcy), stosując niebieskie, zielone i czerwone filtry emisyjne. Maksima emisyjne barwników wynosiły 460 nm (Hoechst 33342), 516 nm (kalceina) i 617 nm (jodek propydydy). Maksima ekscytacji wynosiły 360 nm (Hoechst 33342), 496 nm (kalceina) oraz 535 nm (jodek propydydy).

Izolacja i hodowla adMSC

Jak opisano poprzednio^[28], tkankę tłuszczową trawiono stosując 1,6 mg/ml kolagenazy NB4 (SERVA, Heidelberg, Niemcy), mieszaninę obojętnej proteazy oraz kolagenazy I i II w soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (PBS) z solami wapnia i magnezu (PAA Laboratories, Coelbe, Niemcy). W serii etapów płukania w PBS z 10% ciełłą surowicą płodową (FCS; PAN Biotech, Aidenbach, Niemcy) i wirowania, z pozostałości tkanki tłuszczowej oddziela się SVF. Na tym etapie liczbę komórek SVF oraz za-

wartość komórek CD34 oceniano za pomocą cytometrii przepływowej (patrz część cytometria przepływowa). Komórki uwolnione z trawionej tkanki były inkubowane przez 24 godziny w standardowych warunkach hodowli (5% CO₂ i 37°C w wilgotnej atmosferze). Komórki CD34-dodatnie izolowano z frakcji komórek przylegających do plastiku przy użyciu immunomagnetycznego testu selekcyjnego (Life Technologies). Podczas procedury selekcji, liczbę komórek przylegających do plastiku przez 24 godziny oraz liczbę komórek przylegających i CD34+ określano przy użyciu licznika Scepter (Merck KGaA, Darmstadt, Niemcy). Ponieważ selekcja przy użyciu kulek jest standardową procedurą pozyskiwania komórek do doświadczeń, nie wykonano procedury analizy za pomocą cytometrii przepływowej. Po trzech pasażach, adMSC wysiano w gęstości 20.000 komórek na cm². Brak mykoplazm potwierdzono mikroskopowo po wyznakowaniu DNA.

AdMSC hodowano w standardowym podłożu hodowlanym, podłożu stymulującym różnicowanie w kierunku adipocytów lub w kierunku osteocytów. Standardowe podłoże stanowił DMEM, z dużym stężeniem glukozy, GlutaMAX-I, uzupełniony 1% penicyliny/streptomycyny (100 U na ml i 100 μg na ml; oba Life Technologies), oraz 10% FCS. Do stymulacji w kierunku adipocytów do standardowego podłoża dodawano 500 μM 3-izobutylo-1-metyloksantyny (SERVA), 10 μM insuliny, 1 μM deksametazonu oraz 200 μM indometacyny (Fluka, Seelze & Buchs, Niemcy). Do stymulacji w kierunku osteocytów podłoże standardowe uzupełniano 0,25 g/l kwasem askorbinowym, 1 μM deksametazonem, oraz 10 μM β -glycerofoforanu (Fluka). Po osiągnięciu konfluencji rozpoczynano inkubację w podłożu standardowym i różnicującym, oznaczając dzień 0, po czym hodowlę kontynuowano przez 35 dni. Podłoża zmieniano co 2-3 dni.

Analiza metody cytometrii przepływowej

Celem policzenia populacji komórek CD34+ we frakcji SVF, wyizolowane zawiesiny komórek pozyskane od 7 pacjentów znakowano za pomocą zestawu CD34 (Stem-Kit, Beckman-Coulter, Krefeld, Niemcy). Zestaw Stem-Kit Reagents składa się z 2-kolorowego fluorescencyjnego (CD45-FITC/CD34-PE) odczynnika, zawierającego przeciwciała monoklonalne, 2-kolorowego fluorescencyjnego odczynnika kontrolnego (CD45-FITC/kontrola izotypowa-PE), sprawdzającego niespecyficzne wiązanie przeciwciała monoklonalnego CD34-PE, barwnika sprawdzającego żywotność (7-amino-aktynomycyna-D/7-AAD), odczynnika do lizy erytrocytów (chlorek amonu) oraz tzw. fluorokulek do oceny całkowitej liczby komórek CD34+. Probówki wypełniano 20 µl mieszaniny CD45-FITC (klon J33) i CD34-PE (klon 581) oraz 20 µl roztworu 7-AAD, dodawano 100 µl zawiesiny komórek i inkubowano 15 minut w temperaturze pokojowej (20°C) w ciemności. Drugą inkubację przez 10 minut prowadzono po dodaniu 2 ml odczynnika lizującego. 100 µl fluorosfer Stem-Count dodawano do zawiesiny komórek bezpośrednio przed pomiarem przy długości fali 488 nm w cytometrze przepływowym.

FC500 Flow Cytometer (Beckman-Coulter) wyposażonym w laser argonowy 20 mW. Analizę prowadzono zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem ISHAGE^[29] dla pojedynczej platformy analizy^[30]. Komórki selekcjonowano w kierunku komórek CD45 i 7-AAD-ujemnych, żeby wykluczyć leukocyty i komórki martwe. Żywe komórki CD34 i fluorosfery liczono przy użyciu oprogramowania CXP (Beckman-Coulter). Liczbę komórek macierzystych wyliczono na podstawie stężenia fluorosfer dostarczonych w zestawie.

Określenie liczby komórek

Liczbę komórek w tkance otrzymanej od 8 osób określano metodą barwienia fioletem krystalicznym, jak opisano poprzednio^[28]. Fiolet krystaliczny barwi DNA z ładunkiem negatywnym dzięki przyciąganiu jonów^[31] w sposób liniowy^[32].

Analiza różnicowania mezenchymalnego

Analiza różnicowania do adipocytów

Wewnątrzkomórkową akumulację lipidów w adMSC wyizolowanych od 5 osób wykrywano za pomocą barwienia fluorescencyjnego wakuoli lipidowych po 14 dniach hodowli, jak opisano poprzednio^[33]. W tym celu komórki przepłukiwano PBS i utrwalano w 4% paraformaldehydzie (PFA). Po przepłukaniu PBS, komórki inkubowano w roztworze Bodipy (1 µg na ml 150 mM NaCl, Life Technologies) w ciemności. Następnie komórki płukano w PBS i H₂O. Intensywność fluorescencji mierzono w czytniku płytek (TECAN, Crailsheim, Niemcy) przy długości fali ekscytacji 480 nm oraz długości fali emisji 515 nm. Dokumentację przy użyciu mikroskopu fluorescencyjnego wykonano celem udokumentowania powstawania wakuoli wewnątrz komórek za pomocą Axio-cam MRc połączonej z Axio Scope.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH).

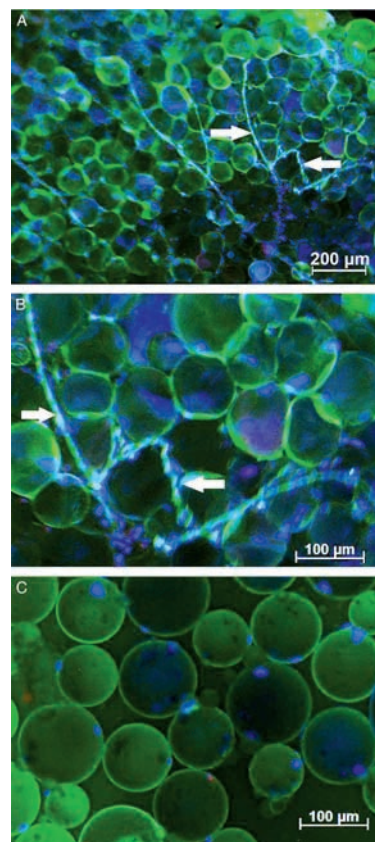
Analiza różnicowania do osteocytów

Pomiar aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) w wyizolowanych adMSC z 6 pacjentów oraz zawartość wapnia w macierzy wewnątrzkomórkowej (ECM) w adMSC wyizolowanych z 4 pacjentów posłużył do wykrycia różnicowania osteogenicznego, jak opisano poprzednio^[28]. Aby otrzymać dokumentację fotograficzną aktywności ALP (wątroba/kości/izoenzym z nerek), komórki znakowano roztworem 67 mM 2-amino-2-metylo-1,3-

propanediolu (AMPED), 2,7 mM fosforanu naftolu AS-MX i 2,7 mM soli Fast Red Violet LB w H₂O. Pomiar aktywności ALP wykonano po 21 dniach hodowli, przepłukując komórki solą fizjologiczną buforowaną Tris oraz buforem permabilizującym (1% Tween 20 i 100 mM fluorek fenylometanosulfonylu w H₂O) oraz inkubując z roztworem substratu dla ALP (10 mM para-nitrofenylofosforan (pNPP), 100 mM AMPED, i 5 mM MgCl₂ w H₂O przez 1 godzinę w standardowych warunkach hodowli. Aby zatrzymać aktywność ALP, dodawano 2 M NaOH. Absorbancję supernatantu mierzono w czytniku mikropłytek (anthos Mikrosysteme) przy długości fali 405 nm. Celem dokumentacji odkładania wapnia w ECM, komórki znakowano 30 mM czerwieni alizarynową S rozpuszczoną w H₂O. Obrazy wykonywano przy użyciu kamery AxioCam ICc1 połączonej z Axiovert 25 (Carl Zeiss Microscopy GmbH). Pomiar zawartości ECM oparty na kompleksowaniu Ca²⁺ przez orto-krezolftaleinę wykonano po 35 dniach. Po przepłukaniu komórek w PBS-ie i utrwaleniu w 4% PFA podgrzany do 37°C, komórki płukano w H₂O, a następnie dodawano bufor krezolftaleinowy (0,1 mg/ml kompleks orto-krezolftaleinowy, 1 mg/ml 8-hydroksychinon oraz 6% 37% HCl w H₂O). Po 5 minutach inkubacji w temperaturze pokojowej (19°C do 21°C) dodawano bufor AMP (15% 2-amino-2-metylo-1-propanol [AMP] w H₂O, pH 10,7) oraz inkubowano przez 15 minut w temperaturze pokojowej (20°C). Gęstość optyczną supernatantu oceniano za pomocą czytnika mikropłytek (anthos Mikrosysteme) przy 580 nm.

Statystyka i przedstawienie danych

Wszystkie pomiary wykonywano w trzech powtórzeniach. Dane przedstawiono jako wykresy liniowe i słupkowe, jak również tzw. *box plot* przy użyciu oprogramowania R do pomiarów statystycznych oraz two-



Ryc. 1. Tkanka tłuszczowa znakowana na komórki żywe/martwe bezpośrednio po izolacji za pomocą metody WAL (A; zielone: żywe komórki, czerwone: martwe komórki, niebieskie: jądra komórkowe); szczegół wyizolowanej tkanki pokazujący strukturę przypominającą naczynia (B); zawiesina komórek powstająca po trawieniu enzymatycznym tkanki (C). Większość komórek wykazywała intensywne zielone znakowanie – komórki żywe. Wykryto szereg struktur naczynio-podobnych (strzałki). Wykryto tylko kilka martwych komórek (fluorescencja czerwona).

żenia wykresów^[34]. Przedstawione dane stanowią mediany z dodatnimi i ujemnymi słupkami błędów, stanowiącymi odpowiednio trzeci i czwarty kwartył. Ponieważ większość danych nie wykazywała rozkładu normalnego, istotność różnic pomiędzy dwoma zestawami

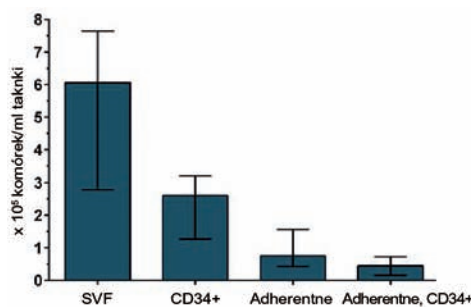
danych liczono przy użyciu nieparametrycznego testu Mann-Whitney'a U. Poziom istotności wyznaczono przy wartości o niższej lub równej 0,05 ($P \leq .05$) i liczono, stosując R.

Wyniki

Średnia wieku pacjentów wynosiła 42 lata (zakres 24-59 lat). Wszyscy pacjenci charakteryzowali się dobrym zdrowiem i potrzebowali poprawy konturu jednego lub więcej z obszarów: ramiona, biodra, pośladki, brzuch, dolna i górna część pleców, uda, wewnętrzna i zewnętrzna strona ud. Średni indeks masy ciała wynosił 25,8 (zakres 21-35). Czas od izolacji tkanki do izolacji komórek wynosił mniej niż 20 godzin.

Żywotność pobranej tkanki

Całkowite znakowanie komórki żywe/martwe tkanki WAL prowadziło do uży-

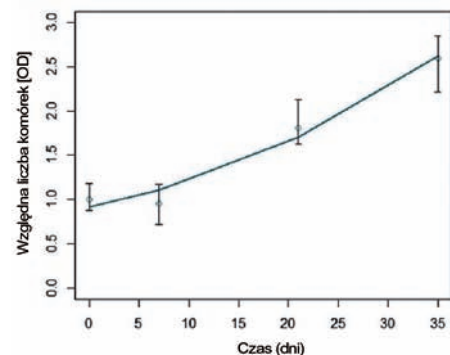


Ryc. 2. Ocena ilości komórek po różnych etapach różnicowania (ilość komórek w SVF; ilość komórek CD34+ w SVF; ilość komórek przylegających do plastiku po 24 godzinach hodowli; ilość komórek przylegających do plastiku i CD34+ po 24 godzinach hodowli; $n = 7$). SVF zawiera średnio $6,1 \times 10^5$ komórek na ml zebranej tkanki tłuszczowej oraz średnio $2,6 \times 10^5$ komórek CD34+ na ml tkanki. Po 24 godzinach hodowli, średnio $0,8 \times 10^5$ komórek na ml tkanki przylegało do plastiku, z czego średnio $0,45 \times 10^5$ komórek na ml tkanki było CD34 dodatnich.

skania znacznej emisji zielonej fluorescencji tkanki, co wskazuje na jej żywotność, natomiast jądra komórek znakowały się na niebiesko (Rycina 1A). Cienkie zielone linie w formie „obwódki” w preparatach odzwierciedlają sferyczny kształt dojrzałych adipocytów. Największa część adipocytów jest wypełniona pojedynczą, niewyznakowaną wakuolą tłuszczową, ze względu na powiązany z organellami brak aktywności esteraazy, wymaganej do aktywacji fluoroforu. Wykryto tylko kilka martwych komórek (Rycina 1B, czerwona fluorescencja). W tkance otrzymanej metodą WAL wykryto struktury naczyńopodobne w tkance WAL (białe strzałki, Rycina 1A i B). Trawienie kolagenazą tkanki WAL prowadziło do zawiesiny pojedynczych komórek, przeważnie żywych (Rycina 1C).

Liczba komórek w pobranej tkance

Po przygotowaniu zawiesiny pojedynczych komórek, SVF otrzymywano poprzez usuwanie adipocytów. SVF zawierał średnio



Ryc. 3. Proliferacja adMSC w stałych warunkach hodowli; adMSC hodowano przez 35 dni. Liczbę komórek określono w 0., 7., 21. i 35. dniu. Wszystkie wartości znormalizowano do wartości z dnia 0. Komórki wykazują stałą proliferację, tj. 2,5-krotny wzrost liczby komórek w ciągu 35 dni hodowli ($n = 8$).

6,1 × 10⁵ na ml pobranej tkanki. Prawie połowę frakcji identyfikowano jako komórki CD34+ (średnio 43%, około 2,6 × 10⁵ komórek na ml pobranej tkanki). Co więcej, średnio 18% SVF (0,8 × 10⁵ komórek na ml pobranej tkanki) przylegało po 24 godzinach hodowli standardowej, około połowa z nich była adherentna i dodatnia pod kątem markera CD34 (0,45 × 10⁵ komórek na ml pobranej tkanki z SVF) (Rycina 2).

Prolifercja adMSC in Vitro

Aby ocenić proliferację adMSC wyizolowanych z WAL podczas hodowli oraz różnicowania, komórki wysiewano oraz oceniano względną liczbę komórek po 0, 7, 21 i 35 dniach hodowli. Stwierdzono stały wzrost liczby komórek, a tym samym stałą proliferację adMSC (Rycina 3).

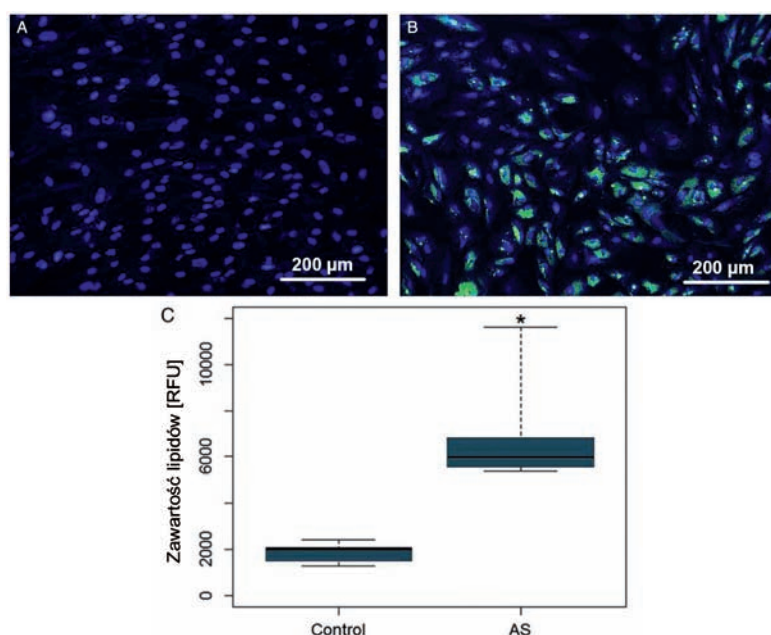
Potencjał różnicowania komórek mezenchymalnych

Różnicowanie adipogeniczne

Po 14 dniach stymulacji adipogenicznej wykrywano formowanie się wakuol wypełnionych lipidami w adMSC, podczas gdy nie wykrywano wakuol lipidowych w adMSC hodowanych w warunkach kontrolnych (Rycina 4A,B). Pomiar ilości akumulowanego wewnątrzkomórkowego tłuszczu wskazał na znaczący, 3-krotny wzrost w warunkach różnicowania adipogenicznego (Rycina 4C).

Różnicowanie osteogeniczne

Aby ocenić stopień różnicowania osteogenicznego, zmierzono aktywność fosfatazy alkalicznej oraz ilość wapnia odłożonego w ECM. W przeciwieństwie do hodowli kontrolnych, wykazujących delikatne



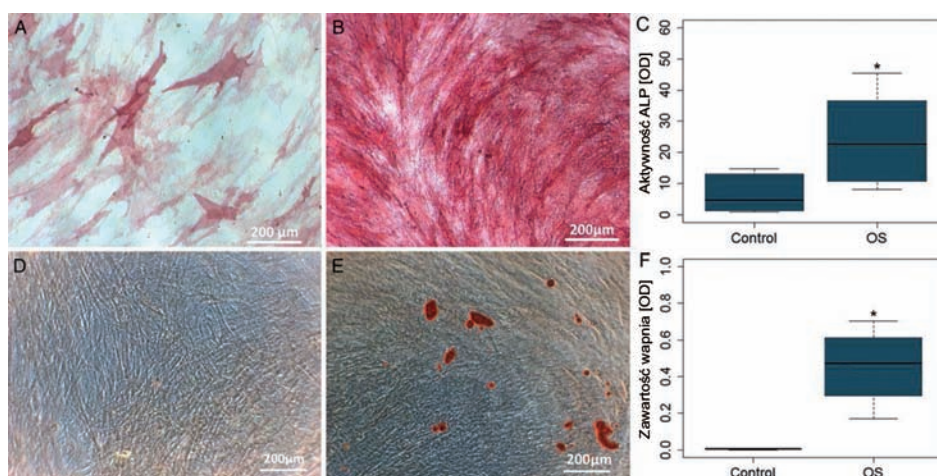
Ryc. 4. Stopień adipogenicznego różnicowania adMSC. Znakowanie wakuoli lipidowych (zielone) oraz jąder komórkowych (niebieskie) w niestymulowanych hodowlach kontrolnych (A) oraz adMSC stymulowanych adipogenicznie (AS) po 14 dniach (B). Pomiar zawartości lipidów (C, pomiar intensywności fluorescencji; $n = 5$; test Mann-Whitney'a U). Akumulację lipidów wykazywały tylko adMSC stymulowane adipogenicznie.

czerwone zabarwienie (Rycina 5A), osteogenicznie stymulowane adMSC wykazywały znaczące czerwone zabarwienie w kierunku ALP przez 21 dni hodowli (Rycina 5B). Po 35 dniach stymulacji osteogenicznej znaleziono depozyty fosforanu wapnia, których nie było w niestymulowanych hodowlach kontrolnych (Rycina 5D,E). Pomiar tych markerów różnicowania potwierdził znaczące zmiany w fenotypie komórek: po 21 dniach różnicowania w podłożu różnicującym komórki wykazywały ponad 4-krotnie większą aktywność ALP niż komórki hodowane w warunkach kontrolnych (Rycina 5C). Odkładanie fosforanu wapnia w adMSC stymulowanych osteogenicznie przez 35 dni było niemal 100-razy wyższe niż to stwierdzone w hodowlach kontrolnych, gdzie niemal nie znaleziono depozytów fosforanu wapnia (Rycina 5F).

Dyskusja

WAL stanowi procedurę liposukcji dostarczającą korzystny efekt estetyczny połączony z ochroną tkanki oraz niższym ryzykiem powikłań kardiologicznych z powodu małej ilości podawanego płynu w porównaniu do konwencjonalnej procedury liposukcji^[24,25,35,36]. Co więcej, tkanka aspirowana metodą WAL była już stosowana z powodzeniem w procedurach przeszczepów^[26,37]. Peltoniemi i wsp. zaproponowali, aby metoda WAL była preferowaną techniką do przeszczepów autologicznych, ponieważ prowadzi do uzyskania tkanki bogatej w komórki macierzyste oraz umożliwia łatwą infekcję, bez ciśnienia, co zapobiega uszkodzeniu komórek^[38].

Aby potwierdzić wysoką żywotność i liczbę komórek macierzystych w tkance tłuszczowej pobranej metodą WAL, przea-



Ryc. 5. Stopień zróżnicowania osteogenicznego adMSC. Znakowanie ALP (czerwony) w hodowlach kontrolnych (A) oraz w hodowlach stymulowanych osteogenicznie (OS) po 21-dniowej hodowli (B). Pomiar aktywności ALP (C; $n = 6$; test Mann-Whitney'a U). Znakowanie depozytów wapnia w ECM w hodowlach kontrolnych (D) oraz w hodowlach osteogenicznie indukowanych po 35 dniach (E). Pomiar zawartości wapnia w ECM (F, znakowanie krezoltaleiną; $n = 4$; test Mann-Whitney'a U). W porównaniu w kontrolnymi hodowlami niestymulowanymi, hodowle stymulowane osteogenicznie wykazywały 4-krotny wzrost aktywności ALP po 21 dniach oraz 100-krotnie wyższe odkładania wapnia w ECM po 35 dniach.

nalizowaliśmy pobraną tkankę WAL pod kątem integralności, wydajności adMSC oraz zdolności do różnicowania. Zakres niniejszego badania nie obejmował badania innych technik liposukcji, takich jak bezpośrednie porównanie tkanki wyizolowanej od tego samego pacjenta w trakcie tej samej procedury, ale za pomocą 2 różnych technik, co stanowi bardziej bezpośrednie podejście do oceny techniki WAL. Niemniej wykorzystując dane literaturowe, procedura WAL może zostać umieszczona w kontekście innych technik liposukcji. Dzięki ocenie wizualnej możemy pokazać, że pobieranie metodą WAL prowadzi do uzyskania żywej tkanki z zachowanymi strukturami naczyniopodobnymi. Pozostaje to w zgodzie z poprzednimi odkryciami, pokazującymi, że tkanka WAL składa się z całych agregatów komórek oraz małych naczyń^[35]. Ocena całkowitej zawartości komórek oraz ocena martwych i żywych komórek może być przedmiotem przyszłych badań. Stwierdzono, że procedura trawienia enzymatycznego prowadzi do otrzymania zawiesiny pojedynczych komórek, składających się z adipocytów oraz SVF, ze średnią liczbą $6,1 \times 105$ komórek na ml tkanki WAL. Stwierdzono różnice w liczbie komórek w SVF dla różnych tkanek oraz różnych technik pobierania. Przykładowo, średnio 3×105 komórek SVF na ml tkanki stwierdzono po liposukcji innej WAL^[39], 6×105 po liposukcji za pomocą ultradźwięków oraz 7×105 po resekcji tkanki tłuszczowej^[40]. Ponieważ SVF stanowi heterogenną mieszaninę komórek, a zawartość SVF nie stanowi bezpośredniego miernika zawartości komórek macierzystych, przeanalizowano zawartość komórek CD34-dodatnich w SVF. Marker CD34 został wcześniej zidentyfikowany w komórkach prekursorowych w zdrowym szpiku kostnym osoby dorosłej^[41], zaś przeciwciężło Stro-1 było często stosowane do izolacji MSC i wytworzone przy użyciu

CD34-dodatnich MSC^[42]. CD34 ulega ekspresji również na komórkach hematopoetycznych w stanie aktywacji, które przedostają się do krwioobiegu, podczas gdy hematopoetyczne komórki macierzyste w stanie spoczynku w szpiku kostnym są CD34-ujemne^[43]. Panel komórek CD34-dodatnich dotyczy również mięśniowych komórek satelitarnych, komórek interstycjalnych, nabłonkowych i progenitorów śródbłonna^[44]. Obecnie uważa się, że CD34 ulega ekspresji na wszystkich komórkach periwaskularnych *in situ*^[45], chociaż nie zawsze na stałym poziomie, jak pokazano dla MSC, dla których poziom ekspresji CD34 spada miarę w miarę pączy hodowli *in vitro*^[46]. Frakcja SVF z tkanki WAL zawierała średnio $2,6 \times 105$ komórek CD34-dodatnich na ml tkanki (średnio 43% SVF). Wyniki otrzymane przez inne grupy to średnio 22,5%^[17] – od 15% do 40% komórek na tkankę^[5]. Zgodnie z powyższym, jedna część komórek CD34+ jest pochodzenia hematopoetycznego, podczas gdy pozostałe komórki to adMSC. Potwierdzili to Bourin i wsp., wykrywając CD34-dodatnią, ale CD45-ujemną populację komórek z SVF z tkanki tłuszczowej, ponieważ prekursor hematopoetyczny będą pozytywny dla obu markerów powierzchniowych^[20]. Obie populacje komórek mogą zostać rozdzielone poprzez selekcję w kierunku adhezji do standardowego polistyrenu, ponieważ adMSC przylegają do plastiku^[47], zaś macierzyste komórki hematopoetyczne – nie^[48,49]. Z tego powodu populacja CD34+ przylegająca do plastiku w ilości $0,45 \times 105$ komórek na ml tkanki (8% SVF i 18,9% komórek CD34+), którą wyizolowaliśmy z SVF 24 godziny po strawieniu tkanki stanowi homogeną populację adMSC. Inni badacze identyfikowali $6,3\% \pm 1,8\%$ funkcjonalnych adMSC zawartych w SVF z wycinanej tkanki tłuszczowej, $1,9\% \pm 1,3\%$ funkcjonalnych adMSC w SVF z tkanki otrzymanej metodą liposuk-

cji z nasączeniem oraz $0,4\% \pm 0,1\%$ funkcjonalnych adMSC w SVF z tkanki otrzymanej za pomocą liposukcji ultradźwiękami^[40]. Porównując materiał otrzymany od jednego pacjenta, zauważalny jest szeroki zakres wartości adMSC w SVF. Średnio stwierdza się 8% komórek, jak podano powyżej, w zakresie od 2,3% do 17,9%. Philips i wsp. w doświadczeniach, w których tkankę pobierano techniką Coleman, wyznaczył ten zakres jako 4% to 37%^[50]. Różnice pomiędzy wynikami badania wynikają z faktu, że metody stosowane do analizy zawartości adMSC w tkance tłuszczowej różnią się dla każdej grupy badawczej. W tym przypadku nie tylko metoda pobierania była różna, ale również zawartość adMSC określano metodą analizy cytometrycznej SVF, zaś całkowitą zawartość adMSC określano po 24 godzinach adherencji do plastiku.

Adipogeniczna stymulacja wyizolowanych adMSC prowadziła do wewnątrzkomórkowej akumulacji tłuszczu, co potwierdza adipogeniczny potencjał do różnicowania adMSC otrzymanych z tkanki metodą WAL. Ponadto wykazano potencjał osteogeniczny po specyficznej stymulacji za pomocą markerów różnicowania – aktywności ALP i zwapnienia ECM. Tym samym, adMSC z tkanki uzyskanej metodą WAL wykazują mezenchymalny potencjał różnicujący. Wykazano, że zawartość komórek macierzystych w pobieranej tkance może stanowić pozytywny miernik długoterminowego przeżycia i zachowania przeszczepów tłuszczu^[50]. Z tego powodu WAL stanowi bardzo łagodną technikę operacyjną, zapewniającą wygodę pacjentowi oraz żywotność tkanki^[24,38]. Możliwość wzbogacania graftów tłuszczu za pomocą autologicznych komórek macierzystych wyizolowanych z tej samej tkanki stanowi obiecujące zastosowanie kliniczne. Kolejnym ważnym aspektem jest przyszłe zastosowanie komórek macierzystych w leczeniu np. zapalenia stawów oraz

innych schorzeń. Porównawcze badanie tkanek tego samego pacjenta zebranych techniką WAL oraz innymi technikami liposukcji stanowi interesujący przedmiot do badań w przyszłości.

Wnioski

WAL stanowi procedurę liposukcji dostarczającą korzystnych wyników dla komfortu pacjentów oraz efektów kosmetycznych. Wykazaliśmy, że tkanka otrzymana metodą WAL stanowi wiarygodne źródło adMSC, dające liczbę komórek w zakresie liczby komórek izolowanych z tkanki tłuszczowej innymi technikami. AdMSC wyizolowane z tkanki WAL są żywe i posiadają potencjał różnicowania. Z tego powodu, tkanka WAL może być stosowana do autologicznego przeszczepu tłuszczu i stanowi odpowiednie źródło izolacji adMSC.

Ujawnienia

Dr Kleine jest członkiem Executive Board of Seracell Stammzell-technologie GmbH (Rostock, Niemcy), Dr Matthiesen jest pracownikiem human med AG (Schwerin, Niemcy). Pozostali autorzy nie zgłaszają źródeł finansowania.

Finansowanie

Pracę sfinansowano ze źródeł landu Mecklenburg-Vorpommern oraz ze środków Unii Europejskiej [ESF/ IV- WM-B34-0013/11]. Finansowanie zostało wykorzystane do zatrudnienia personelu naukowego, zakupu sprzętu laboratoryjnego, ponoszenia opłat konferencyjnych oraz wydatków na podróże. Fundatorzy środków nie mieli wpływu na projekt badania, zbieranie i analizę danych, decyzję o opublikowaniu i nie uczestniczyli w przygotowaniu manuskryptu pracy.

Aesthetic Surgery Journal,
opublikowano 24 maja 2015 r.

Piśmiennictwo:

1. Hsu VM, Stransky CA, Bucky LP, Percec I. Fat grafting's past, present, and future: why adipose tissue is emerging as a critical link to the advancement of regenerative medicine. *Aesthet Surg J*. 2012;32(7):892-899.
2. Kakagia D, Pallua N. Autologous Fat Grafting: In Search of the Optimal Technique. *Surg Innov*. 2014;21(3):327-336.
3. Astori G, Vignati F, Bardelli S, i wsp.. „In vitro” and multi- color phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med*. 2007;5:55.
4. Gimble JM, Guilak F, Bunnell BA. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue-derived cells. *Stem Cell Res Ther*. 2010;1(2):19.
5. Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, i wsp.. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol*. 2006;208(1):64-76.
6. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, i wsp.. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-228.
7. Sterodimas A, de Faria J, Nicaretta B, Boriani F. Autologous fat transplantation versus adipose-derived stem cell-enriched lipografts: a study. *Aesthet Surg J*. 2011;31(6):682-693.
8. Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, i wsp.. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases. *Int J Urol*. 2012;19(7):652-659.
9. Akita S, Yoshimoto H, Akino K, i wsp.. Early experiences with stem cells in treating chronic wounds. *Clin Plast Surg*. 2012;39(3):281-292.
10. Zhu M, Zhou Z, Chen Y, i wsp.. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg*. 2010;64(2):222-228.
11. Majka SM, Barak Y, Klemm DJ. Concise review: adipocyte origins: weighing the possibilities. *Stem Cells*. 2011;29(7):1034-1040.
12. Shoji T, Li M, Mifune Y, i wsp.. Local transplantation of human multipotent adipose-derived stem cells accelerates fracture healing via enhanced osteogenesis and angiogenesis. *Lab Invest*. 2010;90(4):637-649.
13. Lendeckel S, Jodick A, Christophis P, i wsp.. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004;32(6):370-373.
14. Mesimäki K, Lindroos B, Tornwall J, i wsp.. Novel maxilipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38 (3):201-209.
15. Toupet K, Maumus M, Peyrafitte JA, i wsp.. Long-term detection of human adipose-derived mesenchymal stem cells after intraarticular injection in SCID mice. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1786-1794.
16. Nowacki M, Pietkun K, Pokrywczynska M, i wsp.. Filling Effects, Persistence, and Safety of Dermal Fillers Formulated With Stem Cells in an Animal Model. *Aesthet Surg J*. 2014;34(8):1261-1269.
17. James AW, Zara JN, Zhang X, i wsp.. Perivascular stem cells: a prospectively purified mesenchymal stem cell population for bone tissue engineering. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(6):510-519.
18. Levi B, Longaker MT. Concise review: adipose-derived stromal cells for skeletal regenerative medicine. *Stem Cells*. 2011;29(4):576-582.
19. Shi Y, Niedziński JR, Samaniego A, Bogdansky S, Atkinson BL. Adipose-derived stem cells combined with a demineralized cancellous bone substrate for bone re-generation. *Tissue Eng Part A*. 2012;18(13-14):1313-1321.
20. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, i wsp.. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15 (6):641-648.
21. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, i wsp.. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317.
22. Lalikos JF, Li YQ, Roth TP, Doyle JW, Matory WE, Lawrence WT. Biochemical assessment of cellular damage after adipocyte harvest. *J Surg Res*. 1997;70 (1):95-100.
23. Schreml S, Babilas P, Fruth S, i wsp.. Harvesting human adipose tissue-derived adult stem cells: resection versus liposuction. *Cytotherapy*. 2009;11(7):947-957.
24. Man D, Meyer H. Water jet-assisted lipoplasty. *Aesthet Surg J*. 2007;27(3):342-346.
25. Steinert M. [Physical lipolysis]. *Hautarzt*. 2010;61 (10):856-863.

26. Ueberreiter K, von Finckenstein JG, Cromme F, Herold C, Tanzella U, Vogt PM. [BEAULI--a new and easy method for large-volume fat grafts]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2010;42(6):379-385.
27. Salamon A, van Vlierberghe S, van Nieuwenhove I, i wsp.. Gelatin-Based Hydrogels Promote Chondrogenic Differentiation of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells *In Vitro.* *Materials.* 2014;7(2): 1342-1359.
28. Salamon A, Jonitz-Heincke A, Adam S, i wsp.. Articular cartilage-derived cells hold a strong osteogenic differentiation potential in comparison to mesenchymal stem cells *in vitro.* *Exp Cell Res.* 2013;319(18):2856-2865.
29. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. *J Hematother.* 1996;5(3):213-226.
30. Keeney M, Chin-Yee I, Weir K, Popma J, Nayar R, Sutherland DR. Single platform flow cytometric absolute CD34+ cell counts based on the ISHAGE guidelines. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. *Cytometry.* 1998;34(2):61-70.
31. Noeske K. [The binding of crystal violet on deoxyribonucleic acid. Cytophotometric studies on normal and tumor cell nuclei]. *Histochemie.* 1966;7(3):273-287.
32. Gillies RJ, Didier N, Denton M. Determination of cell number in monolayer cultures. *Anal Biochem.* 1986;159 (1):109-113.
33. Fiedler T, Salamon A, Adam S, Herzmann N, Taubenheim J, Peters K. Impact of bacteria and bacterial components on osteogenic and adipogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res.* 2013;319(18):2883-2892.
34. R_Core_Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R_Core_Team, 2013.
35. Stutz JJ, Krahel D. Water jet-assisted liposuction for patients with lipoedema: histologic and immunohistologic analysis of the aspirates of 30 lipoedema patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(2):153-162.
36. Stabile M, Ueberreiter K, Schaller HE, Hoppe DL. Jet-assisted fat transfer to the female breast: preliminary experiences. *Eur J Plast Surg.* 2014;37(5):267-272.
37. Sasaki GH. Water-assisted liposuction for body contouring and lipoharvesting: safety and efficacy in 41 consecutive patients. *Aesthet Surg J.* 2011;31(1):76-88.
38. Peltoniemi HH, Salmi A, Miettinen S, i wsp.. Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: a prospective comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(11):1494-1503.
39. Mitchell JB, McIntosh K, Zvonic S, i wsp.. Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. *Stem Cells.* 2006;24(2):376-385.
40. Oedayrajsingh-Varma MJ, van Ham SM, Knippenberg M, i wsp.. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy.* 2006;8(2):166-177.
41. Simmons PJ, Torok-Storb B. CD34 expression by stromal precursors in normal human adult bone marrow. *Blood.* 1991;78(11):2848-2853.
42. Simmons PJ, Torok-Storb B. Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1. *Blood.* 1991;78(1):55-62.
43. Lin CS, Ning H, Lin G, Lue TF. Is CD34 truly a negative marker for mesenchymal stromal cells? *Cytotherapy.* 2012;14(10):1159-1163.
44. Sidney LE, Branch MJ, Dunphy SE, Dua HS, Hopkinson A. Concise Review: Evidence for CD34 as a Common Marker for Diverse Progenitors. *Stem Cells.* 2014;32(6):1380-1389.
45. Crisan M, Corselli M, Chen WC, Peault B. Perivascular cells for regenerative medicine. *J Cell Mol Med.* 2012;16 (12):2851-2860.
46. Kaiser S, Hackanson B, Follo M, i wsp.. BM cells giving rise to MSC in culture have a heterogeneous CD34 and CD45 phenotype. *Cytotherapy.* 2007;9(5):439-450.
47. Rada T, Reis RL, Gomes ME. Distinct stem cells subpopulations isolated from human adipose tissue exhibit different chondrogenic and osteogenic differentiation potential. *Stem Cell Rev.* 2011;7(1):64-76.
48. Glimm H, Eaves CJ. Direct evidence for multiple self-renewal divisions of human *in vivo* repopulating hematopoietic cells in short-term culture. *Blood.* 1999;94 (7):2161-2168.
49. Handgretinger R, Gordon PR, Leimig T, i wsp.. Biology and plasticity of CD133+ hematopoietic stem cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;996:141-151.
50. Philips BJ, Grahovac TL, Valentin JE, i wsp.. Prevalence of endogenous CD34+ adipose stem cells predicts human fat graft retention in a xenograft model. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(4):845-858.

Jak zostać dobrym lekarzem medycyny estetycznej?

Ruszają zapisy do Podyplomowej Szkoły Medycyny Estetycznej PTL!

Planujesz rozwój osobisty i zawodowy w dziedzinie medycyny estetycznej? Chcesz otworzyć własny gabinet? Podpowiadamy, jak uzyskać dyplom renomowanej szkoły i zdobyć wykształcenie na wysokim poziomie, bliskim specjalizacji lekarskiej.

Światowy rynek usług medycyny estetycznej rośnie z roku na rok. Jak wynika z ostatniego raportu International Master Course on Aging Skin 2014 (IMCAS Paris) w 2012 roku był on wart 4,4 mld euro, w 2013 roku 4,6 mld, a w 2014 roku już 4,9 mld euro. W Polsce popularność tej gałęzi medycyny rośnie jeszcze dynamiczniej. Wraz z rozwojem społecznym i gospodarczym kraju zarówno Polki, jak i Polacy coraz chętniej sięgają po zabiegi regeneracyjne i odmładzające. To z kolei przekłada się na większe zainteresowanie lekarzy świadczeniem usług z tego zakresu.

Cenna wiedza

Ponieważ medycyna estetyczna jest kierunkiem nowym, wymaga specyficznej edukacji i ciągłego podnoszenia swoich umiejętności teoretycznych i praktycznych. Jest to istotne zwłaszcza wobec ciągłego rozwoju technologii i wielu nowości farmaceutyczno-kosmetycznych, pojawiających się co rok na

rynku. Zdobywanie wiedzy z zakresu medycyny estetycznej powinno się opierać na systemie podobnym do specjalistycznego, gdzie istnieje możliwość sprawdzenia wiedzy pod okiem ekspertów – nie tylko z punktu medycznego, ale też humanistycznego. Istnieją wprowadzone liczne kursy i szkoły, jednak powinny być one jedynie formą uzupełnienia wiedzy. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom lekarzy chcących rozwijać się w dziedzinie medycyny estetycznej, Prezydium Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Lekarskiego powołało w 2002 roku Podyplomową Szkołę Medycyny Estetycznej (PSME). Obecnie jest to najstarsza i największa szkoła medycyny estetycznej w Polsce.

Dlaczego warto wybrać Podyplomową Szkołę Medycyny Estetycznej PTL?

- kilkunastoletnie doświadczenie placówki w nauczaniu medycyny estetycznej, ponad 400 absolwentów;

- wiedza przekazywana przez polskich i zagranicznych ekspertów;
- holistyczne podejście do pacjenta, z uwzględnieniem nauk humanistycznych;
- punkty edukacyjne, PSME PTL jest wpisana do rejestru OIL;
- III rok wyłącznie zajęcia praktyczne i samodzielne wykonywanie zabiegów;
- sprzęt i preparaty renomowanych producentów.

O tym, że jakość jej kształcenia utrzymuje się na wysokim poziomie świadczy fakt, że w 2014 roku wyróżniono ją nagrodą „Euro Symbol Nowoczesnego Kształcenia”. Szkoła prowadzi zajęcia dla lekarzy wszystkich specjalności, którzy zamierzają prowadzić praktykę z zakresu medycyny estetycznej. I choć medycyna estetyczna nie jest specjalizacją medyczną, to dyplom PSME gwarantuje zdobycie wykształcenia w formie i na poziomie bliskim specjalizacji lekarskiej. Komitet naukowy składa się ze znamienitych ekspertów – nie tylko polskich, ale i zagranicznych.

Kto może podjąć naukę w PSME?

Naukę w szkole może podjąć każdy lekarz, który posiada dyplom ukończenia Akademii Medycznej na kierunku lekarskim i czynnie wykonuje swój zawód. Nauka trwa trzy lata i kończy się egzaminem testowym oraz prezentacją pracy dyplomowej przed Komisją złożoną ze specjalistów. Absolwenci uzyskują tytuł lekarza medycyny estetycznej, nadawany przez Polskie Towarzystwo Lekarskie i Międzynarodowe Stowarzyszenie Medycyny Estetycznej.

**Aplikacje należy składać do
12 października 2016 r.**

O przyjęciu decyduje kolejność zgłoszeń

Chcesz wiedzieć więcej?

Zadzwoń: +48 (22) 6285821

napisz: medycyna.estetyczna@wp.pl

lub wejdź na www.psme.waw.pl



Koledzy Lekarze,
pierwsza w Polsce trzyletnia

**Podyplomowa Szkoła
Medycyny Estetycznej PTL**
przy współpracy z PTMEiAA istniejąca
od 2002 roku, ogłasza

**kolejny nabór słuchaczy
w roku akademickim 2016/2017**
PSME PTL posiada Certyfikację Międzynarodowej
Unii Medycyny Estetycznej (UIIME) w Paryżu i Europejskiej
Federacji Szkół Medycyny Estetycznej (EFAMS)

Serdecznie zapraszam i polecam
dr Andrzej Ignaciuk,
Dyrektor PSME PTL



**Aplikacje należy składać
do 12 października 2016 r.**
kolejność zgłoszeń ma wpływ
na decyzję o przyjęciu

zajęcia
kadawerowe,
III rok tylko
zajęcia
praktyczne

punkty
edukacyjne,
PSME PTL
wpisana do
rejestru OIL

Więcej informacji:
Podyplomowa Szkoła Medycyny Estetycznej PTL
tel. 22 628 58 21, 691 054 696
medycyna.estetyczna@wp.pl
www.psme.waw.pl

dr inż. Iwona Hołowacz

Katedra Inżynierii Biomedycznej, Wydział Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej
Kierownik Katedry: prof. zw. n. tech. dr hab. n. fiz. inż. lek. med. Halina Podbielska

Zastosowanie kriochirurgii w dermatologii

Mianem kriochirurgii określa się metodę leczenia, która polega na miejscowym, kontrolowanym niszczeniu tkanek przez ich zamrożenie^[1]. Metoda ta nie narusza ciągłości tkanek, co pozwala na bezkrwawe oddzielenie tkanek zmienionych chorobowo od tkanek zdrowych^[2]. Prawidłowo przeprowadzone mrożenie jest bezbolesne, może być wykonywane jednorazowo, jak i w sposób wieloetapowy. Jest to metoda bezkoidogenna, nie pozostawia blizn. W przypadku większych zmian powstałe blizny są cienkie, elastyczne, co daje lepszy efekt estetyczny.

Zabiegi kriochirurgiczne charakteryzują się wysoką skutecznością terapeutyczną i bezpieczeństwem. W przeciwieństwie do koagulacji laserowej czy elektrokoagulacji, w kriochirurgii nie wywołuje się oparzenia tkanek. Nie dochodzi także do odparowania tkanek i unoszenia się dymu, który mógłby skazić pole zabiegowe^[3]. Dlatego też rany powstałe w wyniku mrożenia goją się bez powikłań, a martwica tkanek pozostaje w granicach strefy mrożenia (nie powiększa się). Możliwe jest wykonywanie tych zabiegów w warunkach ambulatoryjnych, gdyż w większości przypadków nie wymagają znieczulenia. Ze względu na posiadanie tak wielu zalet, kriochirurgia znalazła zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, m.in.: onkologii, dermatologii, ginekologii, laryngologii i okulistyce.

Jako początek współczesnej kriochirurgii uważane są prace Jamesa Arnotta z 1855 ro-

ku. Opisał on wpływ niskiej temperatury na zmiany nowotworowe. Zastosowanie zimna powodowało zatrzymanie wzrostu, krwawienia z guza i bólu. Arnott stosował mieszaninę lodu i soli kuchennej, która powodowała oziębienie tkanek do -20°C . Badał także wpływ tej mieszaniny na bóle głowy, neuralgie międzyżebrowe, różę i świateł. Przełomem umożliwiającym szersze zastosowanie niskich temperatur w medycynie okazało się skroplenie powietrza i innych gazów w drugiej połowie XIX wieku^[4].

Pierwsze kliniczne zastosowania cieczy kriogenicznych nastąpiły na przełomie XIX i XX wieku. W 1885 roku K. Gerhardt wykorzystał niskie temperatury w leczeniu gruczoły toczniowej skóry. W 1905 roku M. Juliusberg leczył zmiany skórne przez natryskiwanie ich z balonu wypełnionego ciekłym dwutlenkiem węgla. W 1907 roku dermato-

log H. Whitehouse skonstruował proste urządzenie do natrysku ciekłym powietrzem. Wykorzystywał je do leczenia raków skóry i stało się ono inspiracją do budowy nowoczesnych, przenośnych urządzeń. Pierwszym aparatem zastosowanym do operacji neurochirurgicznej był aparat kriochirurgiczny, stworzony przez chirurgów I. Coopera oraz A. S. Lee. Urządzenie to zapewniało stałe chłodzenie ciekłym azotem, który był doprowadzany elastycznym przewodem do aplikatorów. Ostatnie lata przyniosły бурлиwy rozwój kriochirurgii. Dzięki nowoczesnym urządzeniom kriochirurgicznym, dostępności cieczy kriochirurgicznych oraz zrozumieniu wielu zjawisk kriobiologii, stała się ona jedną z najczęściej stosowanych metod w dermatologii.

Metody uzyskiwania niskiej temperatury w kriochirurgii

W aparatach kriochirurgicznych stosuje się czynniki chłodnicze, zwane także czynnikami kriogenicznymi. Do najczęściej wykorzystywanych kriogenów należą: zestalony dwutlenek węgla (z temperaturą wrzenia $-78,9^{\circ}\text{C}$), podtlenek azotu ($-88,7^{\circ}\text{C}$) oraz ciekły azot ($-195,8^{\circ}\text{C}$). Aparaty kriochirurgiczne zwykle wykorzystują jedno z trzech poniższych zjawisk fizycznych stosowanych do obniżania temperatury^[4].

Zmiana fazy z ciekłej na gazową

Zjawisko zmiany stanu wykorzystywane jest zwykle w urządzeniach chłodzonych ciekłym azotem. Ciekły azot jest czystą cieczą podobną do wody. Charakteryzuje się stosunkowo wysokim ciepłem parowania i niską temperaturą wrzenia (ok. -196°C). Krioaplikator wykonany być powinien z materiału dobrze przewodzącego ciepło od tkanki do cieczy. Zwykle składa się z trzech koncentrycznych rurek, osadzonych na końcówce.

Skroplony gaz obmywający końcówkę krioaplikatora, pobierając ciepło z otoczenia, odparowuje. Powoduje to gwałtowne oziębienie powierzchni mrożącej krioaplikatora. Temperatura końcówki może być prawie równa temperaturze wrzenia ciekłego azotu.

Rozprężanie gazu

Rozprężanie adiabatyczne zwykle wykorzystywane jest w aparatach kriochirurgicznych wykorzystujących dwutlenek węgla (CO_2) lub podtlenek azotu (N_2O). Aparaty te wykorzystują efekt Joule'a-Thomsona (rozprężanie adiabatyczne ze znacznym obniżeniem temperatury cieczy lub gazu). Do końcówki krioaplikatora, przez wąską kapilarę, doprowadza się pozostający pod ciśnieniem gaz. W końcówce gaz rozpręża się, co powoduje obniżenie jej temperatury (do -70°C przy zastosowaniu CO_2 oraz do -89°C przy zastosowaniu N_2O). Przepływ gazu w urządzeniu wykorzystującym rozprężanie adiabatyczne musi być regulowany za pomocą elektromagnetycznym.

Effekt termoelektryczny

Effekt termoelektryczny, zwany także zjawiskiem Peltiera, opisuje prąd przepływający przez złącze dwóch metali. Zależnie od kierunku przepływu prądu, złącze to nagrzewa się lub schładza. Możliwe jest skonstruowanie układów złącz pozwalających na uzyskanie różnic temperatury około 70°C . Przykładowy układ może być zbudowany z półprzewodników połączonych płytkami miedzianymi. Musi być on doskonale izolowany i niezbędny jest stały przepływ wody przez gorące złącze.

Metody kriochirurgii

W kriochirurgii stosowane są trzy sposoby zamrażania tkanek: za pomocą wacików

nawiniętych na drewniane pałeczki, metodą natryskową i metodą kontaktową. Wybór techniki zamrażania zależy od rodzaju zmiany, jej umiejscowienia, stanu zezłuszczenia oraz preferencji i doświadczenia lekarza^[4,6]. Stosowanie wacików nawiniętych na drewniane pałeczki, a następnie zanurzanych w ciekłym azocie jest najpowszechniej stosowana metodą zamrażania w dermatologii. Używana jest jednakże tylko do zmian płaskich i łagodnych. Odpowiednio sterując kształtem wacika nawiniętego na pałeczkę, można ograniczyć zamrażanie otoczenia wykwitu. W metodzie natryskowej wykorzystywany jest rozpylony gaz, który, odparowując, powoduje obniżenie temperatury powierzchni skóry. Natrysku dokonuje się z odległości około 1 cm. Pozwala to na kontrolę zabiegu i ograniczeniu nadmiernego rozprysku azotu na boki^[4]. Powierzchnię zmiany staramy się pokrywać gazem jednolicie, przesuwając końcówkę określonym ruchem. Końcówkę można przesuwać ruchem spiralnym, obrotowym lub pędzla. Jeśli mrożona zmiana jest większych rozmiarów, zamraża się ją pasami, tworząc rysunek gęstej siatki. W metodzie natryskowej wykorzystuje się różne końcówki, jednak najbardziej praktyczne są nasadki umożliwiające założenie igieł typowych do iniekcji. Powyższa metoda jednak utrudnia ocenę rzeczywistego czasu mrożenia. Dlatego też, w celu ujednolicenia warunków zabiegu, stosuje się tzw. metodę *spot freeze*. Polega ona na zamrażaniu wykwitu bez przesuwania wylotu gazu, który umieszczony jest cały czas nad środkiem zmiany. Stosowana jest do zmian o średnicy do 2 cm. Przy mrożeniu większych zmian mrozi się je segmentami o mniejszej powierzchni. W celu ograniczenia pola zamrażanej tkanki można zastosowywać metodę otwartą (*open spray method*) lub zamkniętą (*closed spray method*). W metodzie otwartej wykorzystuje się osłonę w kształcie walców o różnej średnicy. Dysza krioaplikatora

natryskowego znajduje się od 1 do 1,5 cm od powierzchni skóry, osłona ogranicza pole mrożenia i nie dochodzi do niepożądanego zamrażania większej powierzchni skóry. Cała końcówka dyszy znajduje się w obszarze ograniczonym poprzez osłonkę. Natrysk azotem wykonuje się do czasu pojawienia się kuli lodowej, obejmującej zmianę chorobową i pożądaną margines. Metoda zamknięta powoduje szybsze i głębsze mrożenie. Stosuje się w niej osłonę, która tworzy zamkniętą komorę^[4].

Metoda kontaktowa stosowana jest do zmian o rozmiarach od punktowych do średnicy kilku centymetrów. Wykwity o dużej powierzchni można leczyć mniejszymi aplikatorami, metodą nakładających się pól. Czas zabiegu w metodzie kontaktowej jest dłuższy niż w metodzie natryskowej. Końcówka krioaplikatora powinna dokładnie przylegać do powierzchni skóry^[4]. Zaleca się stosowanie tej metody mrożenia do zmian zlokalizowanych w trudno dostępnych miejscach. Zastosowanie krioaplikatorów zamkniętych umożliwia ograniczenie pola mrożenia do planowanego miejsca. Zapewnia to mniejsze ryzyko uszkodzenia otaczających tkanek^[5]. Przy wstępnym (przed rozpoczęciem zabiegu) oziębieniu końcówki krioaplikatora uzyskuje się mniejszy efekt zamrożenia. Związane jest to z faktem, iż warstwa lodu działa jak izolator. Zwiększeniu głębokości uzyskanej martwicy sprzyja natomiast oziębienie końcówki dopiero po jej przyłożeniu do skóry, wywarcie ucisku czy nałożenie obojętnego żelu na skórę w miejscu zabiegu^[4,5]. W dermatologii stosowane są zabiegi z wcześniejszym schłodzeniem krioaplikatora.

Mechanizm działania niskiej temperatury

Najbardziej efektywną cieczą kriogeniczną wykorzystywaną klinicznie jest ciekły azot (o temperaturze wrzenia -196°C). Jest szcze-

gólnie przydatny w leczeniu złośliwych zmian. Temperaturę od -25°C do -50°C można osiągnąć w ciągu 30 sekund mrożenia, jeśli zostanie dostarczona odpowiednia ilość ciekłego azotu do tkanki. Można stosować zarówno końcówki kontaktowe, jak i natryskowe. Destrukcję łagodnych zmian osiąga się w temperaturze między -20°C a -30°C . Efektywne usunięcie złośliwych tkanek wymaga niższej temperatury (od -40°C do -50°C)^[6].

Zniszczenie tkanki poddanej mrożeniu wynika z wewnątrzkomórkowej krystalizacji wody^[6]. Wszystkie zjawiska morfologiczne, biochemiczne i fizjologiczne, które towarzyszą zamrażaniu, są bezpośrednio lub pośrednio następstwem formowania się kryształków lodu^[4]. Stopień uszkodzenia tkanek po ich zamrożeniu, zależy od wielu czynników, m.in. od: szybkości spadku temperatury, szybkości rozmrażania, czasu ekspozycji tkanek na temperaturę poniżej punktu zamarzania czy minimalnej osiągniętej temperatury w tkance. Zamrażania tkanek można dokonywać w powolny sposób lub też z dużą prędkością (ok. $60-100^{\circ}\text{C}$ na min.)^[4]. Powolne ochładzanie tkanek (od -5°C do -15°C) powoduje powstawanie dużych, zewnątrzkomórkowych kryształków lodu. Nie są jednak one wystarczające do spowodowania śmierci komórki. W wyniku krystalizacji wody dochodzi do wzrostu stężenia elektrolitów w pozostałej objętości, co z kolei powoduje zmianę gradientów między komórką a środowiskiem zewnątrzkomórkowym. Zmiana gradientów stężeń powoduje odwodnienie wnętrza komórki i zmiany jej objętości. Dochodzi wtedy do przechłodzenia komórki (obniżenie temperatury zamarzania komórki). W przypadku tkanek nowotworowych, w związku ze zwiększeniem zawartości wody związanej, proces ten kończy się dopiero w temperaturze -35°C . Wyżej opisane zmiany mogą powodować przerwanie ciągłości błon komórkowych. Hipertoniczne środowisko wnętrza komórki może powo-

dować przechodzenie jej składowych poza błonę komórkową. Dehydratacja komórki powoduje również rozpad lizosomów^[4,5]. Jednoczesne formowanie się lodu zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowo następuje przy dużej prędkości zamrażania (ok. $60-100^{\circ}\text{C}$ na min.). Przeciwdziała to wymianie roztworów i powstania przechłodzenia wody. Wraz ze wzrostem tempa schładzania rośnie liczba kryształków lodu, natomiast ich wielkość maleje. Obecność wewnątrzkomórkowych kryształków lodu uznawana jest za przyczynę uszkodzeń mitochondriów i retikulum endoplazmatycznego. Prędkości zamrażania przekraczające 60°C na min. powodują zmniejszenie przewodnictwa cieplnego tkanki wskutek pojawienia się mikropęknięć przestrzeni międzykomórkowych. Wraz ze wzrostem liczby kryształków rośnie stopień uszkodzenia tkanki^[4]. Na zakres uszkodzeń tkanki wpływa także proces jej rozmrażania. Przy spowolnieniu rozmrażania zwiększa się zakres zniszczeń wewnątrzkomórkowych. Spowodowane jest to procesem rekrytalizacji (łączeniu się małych kryształków w większe kryształy lodu), który ulega nasileniu podczas powolnego rozmrażania tkanki. Przyspieszenie procesu rozmrażania powoduje zwiększenie przeżycia komórek. Zalecane jest nieprzekraczanie szybkości rozmrażania poza 10°C na min.^[4]. Na rozmiar martwicy tkanek wpływają także wydłużenie okresu maksymalnego obniżenia temperatury w tkance oraz powtórzenie cyklu szybkiego zamrożenia i wolnego rozmrażania. Większa objętość zamrożonej tkanki osiągniata jest wskutek powtarzania cyklu zamrażanie-rozmrażanie, szczególnie w przypadku zastosowania podtlenku azotu. Zwiększa się wtedy przewodność cieplna tkanki^[4].

W kriochirurgii mamy do czynienia z charakterystycznym obrazem makroskopowym, związanym ze zmianami powstającymi w tkankach i komórkach podczas mrożenia. Należą do nich m.in.: występowanie „kuli lo-

dowej” (zmiana zamrożona do konsystencji twardego lodu), zaczerwienienie występujące po odmrożeniu tkanek (związane z przekrwieniem okolicy), narastający po przekrwieniu obrzęk, pojawienie się wysięku lub pęcherza. Pęcherz utrzymuje się przez ok. 7-10 dni, po czym tworzy się strup, który utrzymuje się 2-3 tygodnie. Po odpadnięciu strupa ujawnia się świeża, jasnorożowa blizna. Z czasem staje się ona bledsza i mniej widoczna^[5].

Ocena strefy mrożenia

Podstawowym problemem podczas stosowania kriochirurgii jest określenie, w jaki sposób ocenić głębokość i stopień zamrożenia tkanki. Okazuje się, iż objętość tkanki poddanej kilkuminutowemu zamrożeniu zawsze wykazuje tendencje do formowania kształtu kulistego^[4]. Ocena kliniczna podczas zabiegu polega na pomiarze czasu efektywnego mrożenia, czasu rozmrażania oraz na palpacyjnym stwierdzeniu wielkości kuli lodowej. Dodatkowym parametrem ułatwiającym ocenę strefy mrożenia jest pomiar szerokości i czasu tworzenia rąbka lodowego wokół miejsca aplikacji zimna. Szerokość rąbka lodowego w przybliżeniu odpowiada głębokości zmrożenia. Według Torrego stosunek szerokości rąbka lodowego do głęboko-

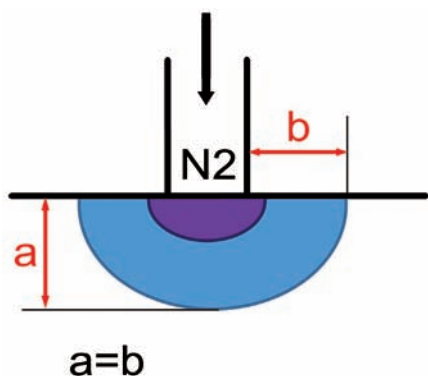
kości zamrożenia wynosi 1:1,3. Schemat wyznaczania szerokości rąbka lodowego przedstawiono na ryc. 1. W metodzie kontaktowej szerokość rąbka lodowego określa się jako margines (halo) zamrożonej tkanki poza brzegiem krioaplikatora^[4].

Istnieje jednak wiele czynników, które wpływają na kształt kuli lodowej. Są to m.in.: różnice w zawartości tłuszczu w tkance (powodują zmiany przewodności cieplnej tkanki), zwiększony przepływ naczyniowy w rejonie zamrożenia, kształt powierzchni mrozącej aplikatora oraz nacisk wywierany na pole mrożenia (nacisk na aplikator wyraźnie zwiększa głębokość zamrażania)^[4]. Innym czynnikiem wpływającym na kształt kuli lodowej jest czas mrożenia. Wielkość kuli lodowej jest jedynie parametrem orientacyjnym. Nie udziela informacji o przebiegu izoterm letalnych dla tkanki (od -20°C do -50°C). Czynnikiem wpływającym na ich rozkład są całkowity czas zamrażania oraz prędkość spadku temperatury, która zależy od sposobu przeprowadzenia zabiegu (metoda kontaktowa czy natryskowa). Głębsze uformowanie izoterm -50°C uzyskuje się przy agresywnym mrożeniu. Sprzyja to szybkiemu formowaniu kuli lodowej. Natomiast wolniejsze jej formowanie powoduje płytsze występowanie izoterm -50°C ^[4].

Zastosowania kriochirurgii

Metody kriochirurgii są obecnie szeroko stosowane w wielu dziedzinach medycyny, m.in. w: dermatologii, ginekologii, onkologii, laryngologii, okulistyce oraz flebologii.

W onkologii kriochirurgia ma ugruntowaną pozycję jeśli chodzi o nowotwory skóry. Mogą to być zarówno zmiany o charakterze miejscowym, jak i przerzuty nowotworowe do skóry. Kriochirurgię można stosować zarówno jako metodę terapii radykalnej, jak i paliatywnej. Związane jest to z faktem, że większość nowotworów skóry ma niewielkie



Ryc. 1. Ocena objętości zamrożonej tkanki wg. Torrego (rysunek wykonano za^[4]).

rozmiary. Zwykle są to ogniska o średnicy poniżej 2 cm, nienaciekające głębiej niż 4 mm. Metoda kontaktowa daje dobre wyniki w przypadku nowotworów naciekających w głąb tkanek podskórnych, natomiast w przypadku zmian o dużych powierzchniach zaleca się stosowanie metody nakładających się pól^[2].

Kriochirurgia jest uznaną metodą usuwania zmian patologicznych skóry i błon śluzowych. Badania statystyczne wykazały, że krioterapia jest drugą co do częstości wykonywania zabiegów metodą leczenia wykonywaną w gabinetach dermatologicznych (zaraz po nacięciach skóry). W zależności od rodzaju zmiany patologicznej można stosować różne techniki kriochirurgiczne. Zamrażanie za po-

mocą tamponów zanurzonych w ciekłym azocie jest najczęściej stosowane w leczeniu zmian płaskich i łagodnych. W przypadku ognisk chorobowych o średnicy do 2 cm zaleca się stosowanie metody natryskowej. Wykwity o większej powierzchni należy leczyć metodą nakładających się pól^[2]. Wymrażanie w dermatologii stosowane jest do leczenia takich zmian jak: brodawki różnego pochodzenia (o etiologii wirusowej, łojotokowe, pospolite rąk czy stóp, okołopaznokciowe), przewlekły liszaj krążkowy, rogowacenie starcze, naczyinki (starcze, jamiste i gwiazdziste), plamy soczewicowate, kłycki-ny, włókniaki, ziarniaki oraz bliznowce^[2,3].

Piśmiennictwo u Autora



Praca z trudnym pacjentem w praktyce chirurgicznej i dermatologicznej- zaburzenia psychiczne

**BODY DYSMORPHIC DISORDER oraz
BORDERLINE PERSONALITY DISORDER
11 czerwca 2016 r.**

Zapraszamy do wzięcia udziału w jednodniowym szkoleniu dedykowanym lekarzom specjalistom, którzy w swojej praktyce napotykają na pacjentów trudnych, bardzo często wykazujących zachowania z obszaru zaburzeń BDD i BPD

W programie szkolenia m.in.:

- rozpoznawanie zaburzeń BDD i BPD
- Świadoma zgoda na leczenie - pacjenci z BDD i BPD w gabinecie chirurga plastyka oraz dermatologa
 - czy i jak warto czasem odmówić pacjentowi leczenia
 - liczne case study

Więcej informacji oraz zapisy: <http://klinikakolasinski.pl/konferencje-i-szkolenia>
Kolejna edycja szkolenia planowana jest na październik 2016 r.

dr n. o zdr. inż. Anna Ratz-Łyko

Zakład Chemii Kosmetycznej Wyższej Szkoły Zawodowej Kosmetyki i Pielęgnacji Zdrowia
w Warszawie

Kierownik Zakładu: dr n. chem. Jacek Arct, prof. WSZKiPZ

Charakterystyka i właściwości przeciwstarzeniowe resweratrolu

W przeciwdziałaniu procesom starzenia się skóry bardzo ważną rolę odgrywają przeciwutleniacze z grupy polifenoli, które na drodze neutralizacji wolnych rodników, działania przeciwutleniającego i zdolności do chelatowania jonów metali przejściowych mogą skutecznie zmniejszać poziom mediatorów stanów zapalnych i wpływać na ograniczenie aktywności macierzowych metaloproteinaz. Jednym z polifenoli o działaniu przeciwstarzeniowym jest resweratrol, występujący w dużej ilości w czerwonych winogronach i owocach jagodowych.

Związek ten wykazuje szereg udowodnionych naukowo właściwości prozdrowotnych związanych z pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy, obniżeniem stężenia lipoprotein o niskiej gęstości i zdolności do zahamowania aktywności cyklooksygenazy. Ponadto wykazuje właściwości przeciwdrobnoustrojowe, antyproliferacyjne, przeciwzapalne, antyangiogenne, przeciwstarzeniowe oraz przeciwrodnikowe i przeciwutleniające. Obecnie jest coraz częściej stosowany w profilaktyce fotostarzenia skóry.

Charakterystyka resweratrolu

Resweratrol (trans-3,4',5-trihydroksystilben) (CAS N°: 501-36-0, nazwa INCI: Resveratrol, masa molowa 228,25 g/mol) to polifenolowa fitoaleksyna, syntetyzowana

przez rośliny w odpowiedzi na czynniki stresogenne i infekcje grzybicze. Występuje w dwóch formach izomerycznych cis-3,4',5-trihydroksystilben i trans-3,4',5-trihydroksystilben, przy czym aktywna biologicznie jest forma trans-. Bogatym, naturalnym źródłem resweratrolu są czerwone winogrona, czerwone wino, owoce jagodowe (tj. żurawina, borówka, czarna porzeczka, truskawki, maliny), orzeszki ziemne oraz korzeń rdestu japońskiego (*Polygonum cuspidatum*)^[1-3]. Resweratrol do celów przemysłowych pozyskiwany jest najczęściej drogą syntezy chemicznej lub biotechnologicznie z wykorzystaniem drożdży z gatunków *Saccharomyces cerevisiae* lub *Pichia pastoris* (nazwa INCI: *Pichia/Resveratrol Ferment Extract*). W kosmetologii resweratrol jest stosowany jako składnik aktywny o działaniu przeciwrodnikowym i przeciw-

utleniającym, najczęściej jako czysty związek w stężeniu do 5%, ekstrakt z winorośli właściwej [nazwa INCI: *Vitis Vinifera (Grape) Vine Extract*; *Vitis Vinifera (Grape) Leaf Extract*] lub produkt fermentacji drożdży z rodzaju *Pichia* w stężeniu do 10%^[4,5].

Dowiedziano, że resweratrol ze względu na obecność grupy hydroksylowej w pierścieniu B może aktywnie neutralizować i przeciwdziałać powstawaniu reaktywnych form tlenu, a w warunkach *in vitro* jest skutecznym neutralizatorem syntetycznych rodników DPPH i AAPH^[6]. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem testu zdolności pochłaniania reaktywnych form tlenu (*Oxygen Radical Absorbance Capacity* – ORAC) resweratrol wykazał 17-krotnie wyższą aktywność przeciwrodnikową (4845 μ mole witaminy E/g) w porównaniu z syntetycznym analogiem koenzymu Q10 – idobenonem (279 μ mole witaminy E/g)^[7]. Natomiast zbadana aktywność przeciwrodnikowa resweratrolu w stosunku do rodników nadtlenkowych była wyższa niż katechin oraz kwasu galusowego i elagowego (resweratrol > katechina > epikatechina = gallokatichiny > kwas galusowy = kwas elagowy)^[8]. Jak udowodniono, resweratrol może przeciwdziałać procesom peroksydacji lipidów i utlenianiu protein, a jego aktywność przeciwutleniająca (95%) jest wyższa niż witaminy E (65%) i C (37%)^[9]. Ponadto w warunkach *in vitro* udowodniono, że resweratrol wpływa na redukcję syntezy tłuszczu w wątrobie szczurów oraz nieselektywnie hamuje aktywność cyklooksygenazy-1 i 2 (COX-1 i COX-2) i indukowanej syntazy tlenku azotu (iNOS), a także hamuje syntezę tromboksanu A2 w leukocytach szczurów. Natomiast wraz z kwercetyną może wpływać na zahamowanie uwalniania interleukiny-8 (IL-8) z ludzkich komórek nabłonka oddechowego, a także obniża aktywność czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i wpływa na inaktywację białka NF- κ B (czynnik transkrypcyjny κ B), przez co ogranicza stan zapalny^[10,11].

Właściwości przeciwstarzeniowe resweratrolu

Do niezwykle ciekawych i obiecujących właściwości resweratrolu należy działanie przeciwstarzeniowe. Według opublikowanych w 2003 roku badań Howitza i wsp. związek ten może przedłużyć życie komórek drożdży z gatunku *Saccharomyces cerevisiae*^[12]. Jak zaobserwowali autorzy, u różnych organizmów ograniczenie kalorii spowalnia tempo starzenia się i zwiększa przeżywalność. W przypadku drożdży pączkujących z gatunku *Saccharomyces cerevisiae* związane jest to ze wzrostem aktywności białka z rodziny syrtuin-Sir2 (*Silent information regulator-2*), będącego enzymem należącym do NAD⁺-zależnych deacetylaz, których strukturalnym odpowiednikiem w organizmie ssaków jest białko SIRT1^[13]. Jak dowiedziono na przykładzie drożdży, syrtuiny pełnią funkcję czynników regulujących tempo starzenia organizmu. Białka Sir są odpowiedzialne za wyłączanie aktywności transkrypcyjnej chromatyny, homologii Sir2, mogą uczestniczyć w naprawie DNA oraz mogą funkcjonować jako represory genów odpowiedzialnych za adipogenezę i magazynowanie tłuszczów w komórkach, natomiast sirtuina SIRT1 bierze udział w deacetylacji peptydu p53, chroniąc komórki przed śmiercią apoptotyczną zależną od p53^[12,14]. Dowiedziono, że resweratrol może wpływać na aktywność sirtuin. Wykazano, że resweratrol może przedłużać życie drożdży z gatunku *Saccharomyces cerevisiae* o około 70%, co prawdopodobnie związane jest ze stymulacją białka Sir2 i jego wpływem na ograniczenie pobieranych kalorii i redukcją tkanki tłuszczowej. Natomiast w warunkach *in vitro* resweratrol wpływał na zwiększenie aktywności ludzkiej sirtuiny SIRT1, chroniąc komórki przed śmiercią apoptotyczną^[12,15]. Ponadto wykazano, że resweratrol stymuluje

ekspresję i multimeryzację adiponektyny w komórkach tłuszczowych poprzez aktywację białka DsbA-L, zapobiegając tym samym otyłości^[16].

Resweratrol może również chronić skórę przed procesem fotostarzenia. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na bezwłosych myszach zaobserwowano, że jednorazowe zastosowanie resweratrolu przed ekspozycją na promieniowanie UVB wpływa istotnie na zmniejszenie obrzęku skóry i zmniejszenie indukowanego promieniowaniem UVB wytwarzania H_2O_2 , a także może ograniczać proces peroksydacji lipidów oraz wpływać na zmniejszenie nacieków leukocytowych^[17]. Ponadto w warunkach *in vitro* z zastosowaniem hodowli normalnych ludzkich keratynocytów zaobserwowano, że resweratrol wpływa na zahamowanie aktywacji szlaku NF- κ B indukowanego promienio-

waniem UVB^[18]. Czynn timeranskrypcyjny kappa B (NF- κ B) jest białkiem biorącym udział w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i patogenezie procesów obronnych i zapalnych organizmu. Występuje naturalnie w cytoplazmie większości komórek w formie nieaktywnej, tworząc kompleks z białkami prekursorowymi p50 i p65 oraz białkami hamującymi I κ B. W procesie aktywacji NF- κ B biorą udział wolne rodniki i reaktywne formy tlenu (zwłaszcza H_2O_2), cytokiny (IL-1 β , IL-2, IL-17, IL-18, TNF- α), promieniowanie UV, zwłaszcza UVB, chorobotwórcze bakterie i wirusy, które aktywują kinazy MAPK, MEK 1,2,3, kinazę białkową Akt oraz kompleks kinaz I κ B, katalizujący fosforylację, ubikwitynację i proteolizę białek I κ B. W wyniku tego procesu dochodzi do uwolnienia czynn timeranskrypcyjnego NF- κ B i przeniesienia do jądra komórkowego,

gdzie uczestniczy w transkrypcji genów prowadzących do odpowiedzi zapalnej komórki. Proces ten może być zahamowany dzięki aktywności polifenoli, które mają zdolność do inhibicji kinaz I κ B, a tym samym blokują proces fosforylacji i degradacji I κ B oraz ograniczają ekspresję prozapalnych cytokin TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8. Aktywność ta została udowodniona w warunkach *in vitro* dla m.in. resweratrolu^[19,20]. Jak wykazano, resweratrol może skutecznie wpływać na ochronę ludzkich keratynocytów, ograniczając ekspresję NF- κ B spowodowaną działaniem promieniowania UVB poprzez ograniczenie fosforylacji i degradacji I κ B^[18,21,22].

Dodatkowo w badaniach *in vitro* z zastosowaniem linii komórek HaCaT wykazano, że resweratrol chroni keratynocyty przed działaniem promieniowania UVA. Pod wpływem promieniowania UVA i innych czynników stresogennych dochodzi do powstawania wolnych rodników i reaktywnych form tlenu, zwłaszcza anionorodnika ponadtlenkowego i nadtlenu wodoru, co prowadzi do stresu oksydacyjnego^[7,23]. W jego wyniku dochodzi do uwolnienia z keratynocytów IL-1 i TNF- α . Prowadzi to do aktywacji kinaz MAPK, które pobudzają syntezę składowych kompleksu czynnika transkrypcyjnego AP-1 i aktywują czynnik NF- κ B. Skutkiem tego jest indukcja aktywności macierzowych metaloproteinaz, co prowadzi do zakłócenia wewnętrz-cytoplazmatycznych szlaków przekazywania sygnałów odpowiedzialnych za ekspresję genów regulujących proces syntezy kolagenu w fibroblastach. W wyniku tego procesu dochodzi do uszkodzenia białek fibrylarnych skóry poprzez degradację kolagenu typu I i III oraz przerostu i rozkładu elastyny oraz kwasu hialuronowego^[24,25]. Mechanizm ochronnego działania resweratrolu związany jest z jego zdolnością do przeciwdziałania powstawaniu wolnych rodników i reaktywnych form tlenu oraz za-

pobiegania procesom utleniania lipidów. Wykazano, że związek ten wpływa na żywotność keratynocytów i ich zdolności proliferacyjne, wpływa na zmniejszenie stężenia aldehydu dimalonowego, a także chroni antyoksydacyjne enzymy komórkowe, takie jak dysmutaza ponadtlenkowa i peroksydaz glutationowa^[23]. Ponadto wpływa na ograniczenie ekspersji czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF- κ B, ograniczając proces degradacji kolagenu i elastyny oraz stany zapalne skóry. Z tego względu resweratrol może być stosowany jako składnik aktywny kosmetyków przeciwstarzeniowych, chroniących skórę przed procesem fotostarzenia^[7,23,26].

Specyficzna budowa i właściwości resweratrolu sprawiają, że wykazuje on w warunkach *in vitro* podobieństwo strukturalne do syntetycznego estrogenu (dietylostilbestrolu) oraz powinowactwo do białkowych receptorów estrogenowych (ER). Zdolność do wiązania się z receptorami estrogenowymi (zarówno ER α , jak i ER β) ma również znaczenie w kosmetyce przeciwstarzeniowej^[26,27]. Receptory ER β w skórze występują na keratynocytach, melanocytach, komórkach dendrytycznych oraz śródbłonku naczyń. Ich rola związana jest z wpływem na proliferację i różnicowanie keratynocytów, ułatwiają prawidłową adhezję keratynocytów, powstawanie ziaren keratohialinowych, hamują powstawanie IL-12 i TNF- α , a także regulują wydzielanie melaniny. Natomiast receptory ER β zlokalizowane są na fibroblastach i makrofagach. Biorą udział w procesie stymulacji produkcji kolagenu typu I i II poprzez wpływ na wydzielanie transformującego czynnika wzrostu (TGF- β 1) oraz zasadowego fibroblastycznego czynnika wzrostu (bFGF), dodatkowo wpływają na wytworzenie macierzy zewnątrzkomórkowej. Aktywacja receptorów ER odbywa się poprzez przyłączenie 17 β -estradiolu do re-

ceptorów reagujących na estrogen lub jego interakcji z proteinowymi czynnikami transkrypcyjnymi NF- κ B lub AP-1, co w rezultacie prowadzi do transkrypcji genów reagujących na estrogen. Podobieństwo strukturalne do estrogenów jest cechą znaną dla niektórych związków polifenolowych z grupy flawonoidów, występujących w postaci aglikonów, zwłaszcza izoflawonów (genisteina, daidzeina, biochanina A, formononetyna) i stilbenów (resweratrol). W warunkach *in vitro* dla większości z wymienionych ligandów zaobserwowano wyższe powinowactwo do receptorów ER β niż ER α , jednak ich aktywność jest o wiele słabsza w porównaniu z estrogenami steroidowymi (0,005-2%). Natomiast niektóre z badań wykazały, że resweratrol, ze względu na podobieństwo strukturalne do dietylostilbestrolu, charakteryzuje się wyższym powinowactwem do receptorów typu alfa^[27,28]. Może więc po związaniu się z receptorem ER α wpływać na wzrost produkcji kolagenu w fibroblastach, co ma znaczenie w kosmetyce anti-age^[26]. Dodatkowo badania przeprowadzone przez Bowersa i wsp.^[28] wykazały, że resweratrol wykazuje mieszaną agonistyczno--antagonistyczną aktywność w stosunku do recep-

tora estrogenowego α i β . Zaobserwowano, że tkanki, w których ekspresja ER β jest większa niż ER α mogą być bardziej wrażliwe na działanie resweratrolu jako agonisty receptora estrogenowego. Dla resweratrolu, kwasu elagowego, galusanu 3-(-)-epigalokatechiny w warunkach *in vitro* wykazano zdolność blokowania receptorów ER, a tym samym aktywność przeciwestrogenną, co wiąże się z chemoprewencją nowotworów. Zaobserwowano, że resweratrol m.in. hamuje wiązanie estradiolu do receptora estrogenowego w ludzkich komórkach raka sutka^[29,30].

Działanie przeciwstarzeniowe resweratrolu zaobserwowano także w warunkach *in vivo*^[31]. Podczas badań klinicznych prowadzonych przez 12 tygodni na grupie 55 kobiet w wieku 40-60 lat zaobserwowano, że stosowanie kremu na noc zawierającego resweratrol (1%), bajkalinę (0,5%) i witaminę E (1%) może wpłynąć na poprawę kondycji skóry poprzez ograniczenie zmian spowodowanych procesem fotostarzenia. Kliniczna ocena wykazała statystycznie znaczącą poprawę jędrności i elastyczności skóry, wygładzenie drobnych zmarszczek i zmniejszenie przebarwień skóry po 12 tygodniach stosowania

preparatu. Pomiary USG w obszarze około-czodołowym wykazały poprawę grubości skóry o 18,9%. Opisujący efekt działania preparatu zawierającego resweratrol, bajkalinę i witaminę E związany jest przede wszystkim z wysoką aktywnością przeciwrodnikową wymienionych składników kosmetyku oraz z ich wpływem na ekspresję genów, takich jak hemooksygenaza-I (HO-1), czynnik wzrostu śródbłonnka naczyń (VEGFA) i kolagen III (COL3A1)^[31]. W skórze poddanej działaniu badanego preparatu zaobserwowano wzrost ekspresji hemooksygenazy-I, która chroni komórkę przed cytotoksycznym działaniem wolnych rodników. Ekspresja hemooksygenazy-I aktywuje czynnik transkrypcyjny Nrf2, wiążący się z elementem odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE) jądrowego DNA, kodującego enzymy II fazy glutatio-no-S-transferazę i oksydoreduktazę NAD(P)H: chinon I (NQO1)^[7,32]. Aktywacja Nrf2 i ARE stanowi więc ważny etap w procesie odpowiedzi antyoksydacyjnej komórki. Dzięki niemu dochodzi do ekspresji genów kodujących białka o działaniu cytoprotekcyjnym, które neutralizują elektrofilowe metabolity powstające w wyniku przemian ksenobiotyków, wolne rodniki i reaktywne formy tlenu, a także stabilizują potencjał oksydoredukcyjny komórki^[33,34]. W skórze poddanej działaniu badanego

preparatu zaobserwowano spadek ekspresji czynnika wzrostu śródbłonnka naczyń (VEGF), co wpłynęło bezpośrednio na zmniejszenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, a tym samym spadek zaczerwienienia skóry probantów oraz ograniczenie stanów zapalnych. Dodatkowo po 12 tygodniach używania badanego preparatu zaobserwowano w skórze probantów niewielki wzrost produkcji kolagenu typu III. Badania te potwierdzają, że miejscowe stosowanie resweratrolu, bajkaliny i witaminy E może wpłynąć na ograniczenie procesu starzenia skóry^[31].

Podsumowanie

Resweratrol jest surowcem roślinnym występującym głównie z winogronach, czerwonym winie oraz niektórych owocach jagodowych. Jego szerokie spektrum właściwości (przeciwdrobnoustrojowe, antyproliferacyjne, przeciwzapalne, antyangiogenne, przeciwstarzeniowe oraz przeciwrodnikowe i przeciwutleniające) sprawia, że jest stosowany w kosmetykach anti-age, głównie w profilaktyce fotostarzenia skóry. Udowodniona naukowo aktywność biologiczna resweratrolu pozwala przypuszczać, że będzie on również coraz częściej wykorzystywany w farmacji i medycynie.

Piśmiennictwo u Autora

Wydawca:

Agencja Reklamowa LION-ART Dorota Piech
ul. Staromiejska 2/13, 40-013 Katowice
tel./fax: 32 253-02-88, 32 253-60-89
<http://www.lion-art.com.pl>
e-mail: office@lion-art.com.pl

Redakcja:

Redaktor naczelny: dr n. farm. Sławomir Wilczyński
Redaktorzy: Maria Zagdańska, Hanna Majewska
<http://www.aesthetica.com.pl>
e-mail: redakcja@aesthetica.com.pl

Dyrektor ds. wydawniczych:

Maria Zagdańska – tel. 514 962 496
mariazagdanska@aesthetica.com.pl

Sekretarz redakcji:

Agata Marut-Zaczek – tel. 32 201 60 17
agatamarut@aesthetica.com.pl

Specjalista ds. marketingu:

Joanna Kowalik – tel. 508 494 186
joannakowalik@aesthetica.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrysiak, Eugeniusz Kotalczyk,
Krzysztof Lubos
e-mail: dtp@lion-art.com.pl

Współpraca:

Prof. zw. n. tech. dr hab. n. fiz. inż. lek. med. Halina Podbielska
Prof. dr hab. n. med. Paweł Surowiak
Prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc
Dr n. med. Agnieszka Bańka-Wrona
Dr n. med. Artur Bocian, Dr n. med. Anna Deda
Dr n. med. Inge Matthiesen, Dr n. med. Kirsten Peters
Dr n. med. Wojciech Rybak, Dr n. med. Monika Paul-Samojedny
Dr n. med. Achim Salomon, Dr n. med. Justyna Sicińska
Dr inż. Iwona Hołowacz, Dr n.o zdr. inż. Anna Ratz-Lyko
Lek. med. Piotr Drozdowski, Lek. med. Przemysław Jasnowski
Lek. med. Hans-Dieter Kleine, Lek. med. Diana Kupczyńska
Lek. med. Katarzyna Podolec, Lek. med. Ewa Ring
Lek. med. Ewa Rybicka, Lek. med. Klaus Ueberreiter
Mgr Nicole Harzmann, Mgr Juliane Meyer
Stefanie Adam, Raphi Shavit

Korekta:

Agnieszka Łapajska