

A fizikai fényvédők biológiai hatásainak áttekintése

Overview of the biological effects of physical sunscreens

KISS BORBÁLA DR.¹, BÍRÓ TAMÁS DR.², BAI PÉTER DR.^{4,5},
GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.¹, BODNÁR EDINA DR.¹, KERTÉSZ ZSÓFIA DR.³,
SZIKSZAI ZITA DR.³, JUHÁSZ ISTVÁN DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹,
HUNYADI JÁNOS DR.¹, KISS ÁRPÁD ZOLTÁN DR.³

Bőrgyógyászati Klinika, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen¹,
Élettani Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen², MTA, ATOMKI, Debrecen³,
Orvosi Vegytani Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen⁴,
MTA-DE Sejtbiológiai és Jelátvitel Kutatócsoport, Debrecen⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A fizikai fényvédők (titán-dioxid és a cink-oxid) olyan szervetlen vegyületek, melyek visszaverik a fényt a bőr felszínéről. Mikronizált változataik fényvédő krémekben, dekorkozmetikai és háztartási termékekben megtalálhatóak.

Előnyös tulajdonságaik ellenére számolnunk kell a fém-oxidok fotokatalitikus hatásával, melynek révén szabadgyökképződés indul be mely oxidatív stressz számos káros folyamat forrása lehet a különböző szövetekben, így a bőrben is.

A szerzők a közleményben áttekintést adnak azon korábbi eredményekről, melyeket a NANODERM konzorcium keretében és azt követően végeztek. Beszámolnak a nanopartikulumok sejtes hatásairól. Megerősítik az irodalmi adatokat, arról, hogy a részecskék ép epidermisen nem jutnak át. Bőrünk tehát hatékony védvonalat képez: az oxidatív hatások így nem jöhetnek létre az élő sejtek környezetében.

Kulcsszavak:

fizikai fényvédők - titán-dioxid - cink-oxid - szabadgyökképződés - barrier funkció - oxidatív stressz

SUMMARY

Physical sunscreens (titanium dioxide and zinc oxide) are inorganic compounds that reflect the sunlight from the skin surface. Their micronized forms are found in photoprotective, cosmetic or household products.

Despite their advantageous features, their photocatalytic effect leads to free radical formation causing oxidative stress, the latter resulting in the abundance of negative processes in the skin and different tissues.

Authors hereby give an overview of their previous findings carried out within and after the confines of the NANODERM consortium. They report on the cellular effects of the nanoparticles. They also confirm previous data on the transepidermal non-penetration of the nanoparticles. Our skin is therefore an effective barrier: the oxidative effects cannot take place in the close proximity of living cells.

Key words:

physical sunscreens - titanium dioxide - zinc-oxide - free radical formation - barrier function - oxidative stress

A fizikai fényvédőkről

Manapság a fotoprotektív externák elképzelhetetlenek az ún. fizikai fényvédő szerek nélkül. Ezek szervetlen vegyületekből előállított UV-filterek. Hatásuk lényege az, hogy a beérkező fényt szétszórják, visszatükrözik a bőr felszínéről, így védve bőrünket a káros ultraibolya sugárzás ellen. A kémiai filterek abban különböznek a fizikai fényvédőktől, hogy e szerves molekulákban a beeső fotonok energiája a fényvédőszerek molekuláinak konformációs változásával nyelődik el.

A fényvédő externák, fogkrémek, bőrápoló termékek, dekorkozmetikai cikkek titán-dioxid és a cink oxidot tartalmaznak. A fém-oxidok előnye, hogy allergizáló képességük csekély és fotostabilak (1, 2). Alkalmazásuk kezdeti időszakában a fizikai fényvédő vegyületek kozmetikai tulajdonságai elmaradtak a kémiai filterekétől: fehér bevonatot képeztek a bőrön, mely zavaró volt a használók számára. Az előnytelen kozmetikai tulajdonságot a fejlesztések a TiO₂ és a ZnO részecskeméretének ultrafinom, nanométeres tartományba való csökkentésével, mikronizációjával oldották meg. A mikronizáció jobb felhasználhatóságot és

Levelező szerző: Dr. Kiss Borbála, MD, PhD, Bőrklínika, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: bkiss@med.unideb.hu

hatásosabb fényvédelmet eredményezett, így a fenti szer-
vetlen vegyületeket tartalmazó krémek, dekorkozmetiku-
mok a fogyasztók körében is népszerűbbé váltak (3, 4).

A fém-oxid expozíció biológiai hatásai, fotokatalitikus hatás

A TiO_2 és a ZnO részecskék nem viselkednek inert
anyagként a szervezetünkben. Irodalmi adatok támasztják
alá mindkét fém-oxid szerepét bizonyos betegségek kiala-
kulásában.

Bizonyították, hogy a titán-dioxid expozíció gyulladást
okozhat a tüdő alveolusaiban, melynek a pneumoconiosis
és rokon entitások kialakulásában lehet szerepe. Főként az
ultrafinom, nanométeres tartományú TiO_2 részecskék tü-
dőrákot okozó hatását vetették fel rágcsálókban (5). A ti-
tán-dioxidot belélegzett rágcsálók tüdőszövetében minden
sejtípus citoplazmájában nem membrán-kötött módon
megtalálhatóak voltak az ultrafinom részecskék. A TiO_2
internalizációt sejtenyészetben is kimutatták (6). Más
szerzők adatai szerint a titán-dioxidot a tüdő makrofágjai
opsonizáció nélkül felveszik (7).

A cink-oxid még a titánvegyületnél is szer-
teágazóbb biológiai hatásokkal rendelkezik.
Kimutatták, hogy makrofágokban apoptózist
indukálnak a cink-oxid nanopartikulumok az
autofágia fokozásával a PI3K/Akt/mTOR in-
hibíciója révén (8). A ZnO nanorészecskék
astrocytákban a JNK útvonal beindításával
okoznak apoptózist (9).

Mind a cink-oxidról, mind a titán-dioxid
nanopartikulumokról kimutatták, hogy oxi-
datív stresszt okoznak (8-11). Ezen hatás
alapja az, hogy a titán-dioxid és a cink-oxid
nemcsak visszaveri, hanem el is nyeli a fo-
tonokat. Ilyenkor a részecske katalizátor-
ként viselkedik: felszínén UV besugárzás
hatására a vizes közegben víz molekulákból
szuperoxid és hidroxil ionok, illetve más
szabadgyökök képződnek. Ez az ún. *foto-
katalitikus hatás* (1. ábra) tehető felelőssé a
vegyületek lehetséges káros tulajdonsá-
gaiért is.

Széles körben ismert, a szabadgyökök oxi-
datív DNS-károsító (10) hatása a sejtekben,
melynek eredményeként negatívan befolyá-
solhatják a celluláris funkciókat (12) (2. áb-
ra) a sejtciklus regulációjának elvesztése ré-
vén sejthalált, vagy proliferatív elváltozások-
t okozva. Ezen túl az is ismert, hogy a
mikronizált, kisebb méretű részecskék na-
gyobb valószínűséggel okoznak gyulladást,
mint a nagyobb partikulumok: a nanopartiku-
lumok könnyebben diffundálnak a szövetek-
be és a nagyobb fajlagos felületük miatt több
molekulával reagálnak, mint a nagyobb mé-
retű részecskék (5), ennek eredményeként
több szabadgyök képződését katalizálják.

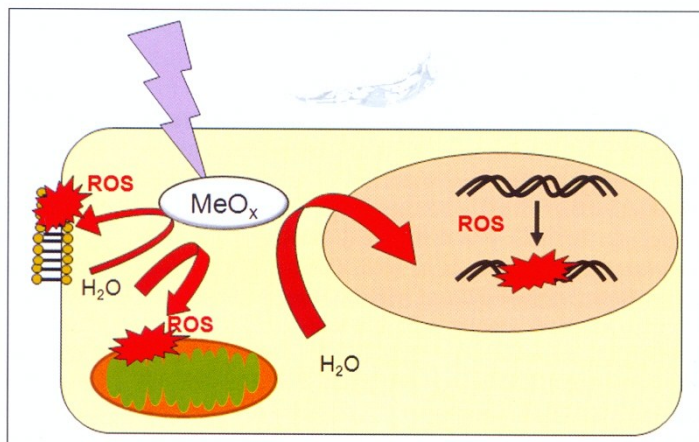
Eddigi ismereteink szerint a TiO_2 nanorészecskék
egyetlen bőrbetegség kialakulásában sem játszanak szere-
pet. A ZnO terápiás felhasználása igen sokrétű a bőrgyó-
gyászati gyakorlatban, mint a helyi gyulladásgátló szerek
egyik komponense. Kimutatták továbbá, hogy a cink-oxid
antibakteriális hatással is rendelkezik (13). Kutatásainkat
megelőzően azonban kevés irodalmi adat állt rendelkezés-
re a nanopartikulumok sejtes hatásairól melyet bőrünkkel
érintkezve fejtenek ki.

Feltételezhető, hogy – ellentétben a tüdő sérülékeny al-
veoláris felszínével – a bőr epidermisének stratum cor-
neum rétegét alkotó érett, elszarusodott keratinociták bar-
rierje hatásos védelmet nyújt a fém-oxidok ellen (14, 15).
Amennyiben stratum corneum megakadályozza a nano-
partikulumok *in vivo* penetrációját, úgy a bőr mélyebb ré-
tegeiben található élő sejteken nem fejthetnek ki fotokata-
litikus hatást. Hatásos védelem hiányában viszont az epi-
dermist védő szaruréteg barrieren átjutott titán-dioxid
nanopartikulumok a szövetek (extracellularis mátrix, és sej-
ten belüli kompartmentek) vizes közegébe kerülnek. Itt
fotokatalitikus képességük révén szabadgyökök keletkez-



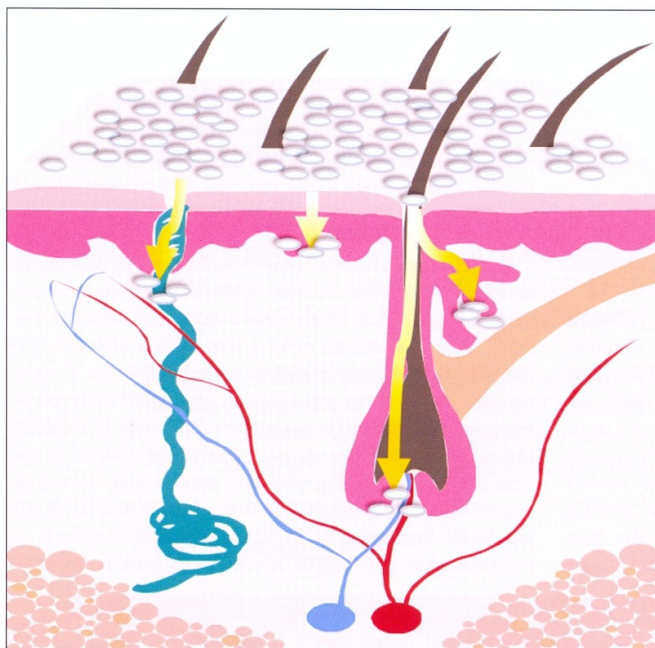
1. ábra

A fém-oxidok fotokatalitikus hatásának sémás ábrája
A nanopartikulumok felszínén vízből ultraibolya sugárzás hatására
szabadgyökök (ROS) képződnek



2. ábra

A fém-oxidok okozta oxidatív stressz
A fotokatalízis során képződött szabad gyökök (ROS) a biológiai
membránok peroxidációját, mitokondrium peroxidációt és oxidatív
DNS-károsodást okozhatnak



3. ábra

A fizikai fényvédő nanopartikulumok lehetséges penetrációs útvonalai
A részecskék a szarurétegen át, a korneociták közti réseken, vagy a bőrfüggelékeken keresztül (verejtékmirigy, pilosebácius egység) juthatnak be a mélyebb rétegekbe

nek és halmozódnak fel, melyek oxidatív hatása felgyorsíthatja a bőr öregedését, illetve kedvezhet a bőrtumorok kialakulásának.

A fizikai fényvédők nem csak a stratum corneumon keresztül, a sejtek közötti réseken, hanem a bőr függelékein, a szőrtüszőkön, verejték-, és faggyúmirigyeken át is az élő sejtek közelébe hatolhatnak. A bőrünkön található feltelezett bejutási kapukat szemlélteti a 3. ábra.

Célkitűzés

A fentiek alapján feltételezhető volt, hogy a kutatásaink tárgyát képező fém-oxidok a bőrben is kifejthetik sejtoxiikus hatásukat, ennek ellenére a mindennapi életben gyakran érintkeznek kültakarónkkal. Célul tűztük ki, hogy megtudjuk: bejutnak-e a fizikai fényvédőszerben lévő nanorészecskék a bőrbe, és ha igen, elérik-e az élő sejtek rétegét és ott befolyásolják-e a bőr sejtjeinek működését.

A fenti kérdések alapján a fizikusokból, biológusokból és bőrgyógyászokból álló interdiszciplináris kutatócsoport a NANODERM EU5 Konzorcium keretében kezdte meg működését. A „Quality of skin as a barrier for ultrafine particles” projekt célkitűzése az volt, hogy megvizsgálja: a bőrön alkalmazott titán-dioxid nanorészecskék eljutnak-e az epidermis élő sejtjeihez, illetve az expozíció hogyan befolyásolja a bőrben lévő sejtípusok viselkedését. A projekt később a cink-oxid vizsgálatára elnyert OTKA pályázat keretében folytatódott.

A bőr védő funkciójának vizsgálata a fém-oxidokkal szemben

Tekintve, hogy ezek a nanopartikulumok a szokásos képkalkotó és bőrpenetrációt vizsgáló módszerekkel nem, vagy nehezen tehetők láthatóvá, speciális képkalkotó vizsgálatok szükségesek az epidermisen történő áthatolás mértékének meghatározására. Ilyen különleges képkalkotó eljárás az alábbiakban ismertetett ionnyaláb analitikai (PIXE) módszer. A fizikai fényvédők bőrön átjutásának lehetőségét ionnyaláb analitikai módszerekkel és transzmissziós elektronmikroszkópiával vizsgáltuk.

Az ionnyaláb analitikai módszerek elve

Amennyiben egy adott anyagmintát nagy – megaelektronvolt (MeV) – energiájú ionnyalábbal bombázunk, a minta nyaláb által érintett felületén (illetve annak bizonyos mélységéig) az összetevőkre (atomokra, esetleg izotópokra) jellemző különféle sugárzásokkal járó atomi és magfolyamatok jönnek létre. A sugárzás fajtáját, energiáját és intenzitását detektálva a minta összetevői meghatározhatók. A kifejlesztett analitikai módszerek a detektált sugárzás fajtájának, illetve a végbemenő folyamatoknak megfelelően különböznek egymástól. Összefoglaló elnevezésük: ionnyaláb analízis (ion beam analysis – IBA). Ezek közé tartozik többek között a részecskeindukált röntgenemisszió (Particle Induced X-ray Emission – PIXE), a Rutherford-visszaszórás spektrometria (Rutherford backscattering spectrometry – RBS) és a magreakció analízis (Nuclear Reaction Analysis – NRA) módszere (11).

A mikrométer nagyságrendűre fókuszált MeV energiájú ionnyalábot nukleáris mikroszkóp segítségével állítjuk elő. A berendezéssel a vizsgált mintát néhány mm² felületen pásztázni lehet, így a műszer az elemeloszlás felületi térképezésére is alkalmas. A vékony minták sűrűségeloszlásának meghatározására kifejlesztett pásztázó transzmissziós ionmikroszkópia (Scanning Transmission Ion Microscopy – STIM) módszere is ebbe a csoportba tartozik. Az egyes módszereket egymással kombináltan is lehet alkalmazni, ami több információt szolgáltat egy adott mintáról.

A PIXE (jelen esetben a mikro-PIXE) elve és megvalósítása nagyon hasonló az elektronmikroszkópiában ismert elektronszkópia mikroanalízis (Electron Probe Microanalysis – EPMA) működési elvéhez és megvalósításához. A mintát ebben az esetben elektronnaláb helyett protonnyalábbal bombázzuk. A nagyenergiájú protonok a mintában található atomok belső héjaiból elektronokat löknek ki, melyek helye a magasabb energiájú héjakról töltődik be. A többletenergia az adott rendszámú atomra jellemző ún. „karakterisztikus” röntgensugárzás (vagy Auger-elektronok formájában) távozik a vizsgált anyagból. Ez

alapján az adott mintán felvett *egyetlen* röntgenspektrumban megjelenő karakterisztikus röntgenvonalak alapján következtetni lehet az adott anyag elemösszetételére. A mintát elektronok helyett protonokkal gerjesztve pontos és érzékeny módszer jön létre, melynek segítségével a karakterisztikus röntgensugárzás intenzitása még igen kis koncentrációk esetén is nagy pontossággal meghatározható. A mikro-PIXE módszerrel a kis anyagtömegű minták (0,1-10 µg/g) vizsgálata is megvalósítható. A PIXE egy ismeretlen minta 95% feletti pontosságú rutin analízisét teszi lehetővé (11).

A STIM-et mint nukleáris mikroszkopos technikát a vékony minták sűrűségeloszlásának a leképezésére fejlesztették ki, szemben az elemösszetétel meghatározására alkalmas egyéb IBA módszerekkel. A STIM képek felhasználhatók a PIXE képeknek a minta sűrűségváltozásainak megfelelő korrigálására. A mérés általában a korábban ismertetett módszerekkel kombináltan zajlik (11).

A fent ismertetett nukleáris mikroanalitikai technikákkal egészséges humán bőrt (16), később sertésből, egérből, egészséges humán önkéntesekből vett epidermist (17-19) és psoriasisos humán bőrből (20) származó mintákat vizsgáltak, melyek elemi összetételét közölték.

A titán-dioxid vizsgálatának eredményei

A titán-dioxid nanopartikulumok bőrpenetrációját SCID egérre transzplantált humán bőr xenograftokon vizsgáltuk. A módszer és eredményei részletesen korábban publikálásra kerültek (21).

A vizsgálat lényege az alábbi volt:

Mikronizált titán-dioxidot tartalmazó készítménnyel 1, 24 és 48 órán át okklúzióban kezelt és párhuzamos kontroll bőrminták elemösszetételét vizsgáltuk ionnyaláb analízissel és transzmissziós elektron mikroszkópiával.

Mindhárom expozíciós idő esetén a TiO₂ jel maximuma egybeesett azokkal a területekkel, ahol a stratum corneum elemösszetételére jellemző kén, nátrium és kalcium elemek magas koncentrációját detektáltuk. A 48 órás expozíciós idő során a nanopartikulumok nagyobb mélységbe kerültek, de a stratum granulosum rétegét nem érték el. A bőr mélyebb rétegeiben nem kaptunk Ti-jelét. A transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálat, és egy párhuzamosan, másik kutatóhelyen végzett PIXE analízis megerősítette a vizsgálat eredményét.

A fenti eredmények megegyeznek más kutatócsoportok által, más penetrációs modelleken végzett expozíciós kísérletek eredményeivel (22-25).

Megállapítottuk, hogy a TiO₂ nanorészecskék az ép interfolliculáris hámba nem jutnak be, nem érik el az „élő” sejtrétegeket.

Lekki és mtsai a transzfollikuláris penetráció lehetőségét vizsgálták sertés és emberi bőrmintákon, ionnyaláb analitikai módszerek és autoradiográfia alkalmazásával. Kimutatták, hogy a titán-dioxid nanopartikulumok mélyebbre hatolnak ugyan a folliculusok mentén, ám az élő sejtekkel ezen az úton sem kerülnek kapcsolatba (26).

A cink-oxid penetráció ionnyaláb analitikai vizsgálata

Hasonló eredményeket kapott a kutatócsoport a ZnO nanopartikulumokkal kezelt normál bőr és ragasztócsíkkal mechanikailag a szarurétegtől megfosztott („tape-stripped”) bőrminták ionnyaláb analitikai vizsgálatával. (Részletesen ld. (27).)

A normál és a „tape-stripped” bőrmintákat 48 óráig kezeltük cink-oxiddal. Összesen 6 intakt és 6 stratum corneumtól megfosztott bőrmintát vizsgáltuk ionnyaláb-analitikai módszerrel, mely 3 személyből származott. Mindegyik esetben a cink jele a minták felső rétegeiben volt megfigyelhető. Az intakt szarurétegű mintákban számos forró pontot detektáltunk, mely nagyon nagy mennyiségű cink jelenlétére utaló jelet adott, míg a ragasztócsíkkal a stratum corneumtól megfosztott minták sokkal kevesebb cinket tartalmaztak a felszínükön. Egyik esetben sem mutattak ki diffúzióra jellemző mintázatot. Annak eldöntésére, hogy a cink nem penetrál a stratum corneumtól megfosztott minták mélyebb rétegeibe, a cink koncentrációt a minták két, könnyen megkülönböztethető rétegében, a stratum spinosumban és a dermisben is meghatároztuk. Mind az intakt, mind a ragasztócsíkkal kezelt minták esetén hasonló eredmény született: a készítményből származó cink nem érte el az élő sejtek rétegét a szarurétegtől megfosztott mintákban. Miután a stratum corneumot eltávolítottuk, a cink a stratum granulosum közepébe került, de élő szövetbe történt bejutása nem volt detektálható.

Az atopiás dermatitises betegekből vett minták ionnyaláb analitikai eredményei szintén egybevágtak a korábbi adatokkal: két atopiás dermatitisben szenvedő beteget kezeltünk mikronizált cink-oxid nanopartikulum tartalmú emulzióval 2 és 14 napon keresztül, majd a kezelt bőrterületekből vett biopsziás mintákat vizsgáltuk PIXE módszerrel. (Részletesen ld. (28).) Sem cink-oxid, sem cink-ion penetrációt nem detektáltunk a vizsgált mintákban. Megjegyzendő, hogy a 2 hetes kezelés „mellékhatásaként” az atopiás dermatitises tünetek is javultak.

A titán dioxidhoz hasonlóan cink-oxiddal kezelt bőrminták esetén sem volt megfigyelhető a bőrfüggelékek mentén és az intercelluláris septumokban történő penetráció.

A mindkét anyaggal elvégzett kísérletek tanúsága szerint a stratum corneum hatékony védelmet nyújt a mikronizált fém-oxid nanopartikulumokkal szemben.

A titán-dioxid sejtes hatásainak vizsgálata

Modellezni kívántuk azonban azt a lehetőséget, hogy mi történik abban az esetben, amikor a nanopartikulumok mégis a bőr élő sejtek szoros közelségébe kerülnek. Emiatt tanulmányoztuk a mikronizált TiO₂ hatását egyes epidermisből és dermisből származó tenyésztett sejttípusok (keratinociták, melanociták, szebociták, fibroblasztok) celluláris funkcióira. (A sejtes vizsgálatok módszereinek és eredményeinek részletes leírásai a korábbi közleményekben (11, 21) megtalálhatóak.)

A sejtek tenyészeihez adás után azt tapasztaltuk, hogy a titán-dioxid részecskék a fibroblasztok és a melanocyták citoplazmájában észlelhetőek voltak, míg a keratinociták és a szebociták nem vették fel a nanopartikulumokat.

A TiO₂ hatására (annak felvételétől függetlenül) beinduló jelátviteli folyamatok vizsgálatára meghatároztuk, hogy a nanopartikulum-expozíció ionizált kalcium-szint [(Ca²⁺)_i] emelkedést okoz-e a fenti sejt típusokban. Azokban a sejtekben, amelyek felvették a titán-dioxidot, a nanopartikulumok kalcium-választ indukáltak, míg a részecskéket nem internalizáló sejtekben ilyen nem észleltünk. A titán-dioxid sejtekbe való bejutása tehát megváltoztatja a sejtek kalcium egyensúlyát.

A vizsgált négy sejtvonal esetén meghatároztuk a TiO₂ sejtproliferációra gyakorolt hatását. A titán-dioxid minden vizsgált sejt típusban dózis-, és időfüggő módon csökkentette a sejtproliferáció mértékét. A fibroblasztok esetén ezen felül fokozott mértékű apoptotikus sejthalál is detektálható volt.

A keratinocita differenciáció vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a titán-dioxid nanopartikulumok HaCat keratinocitákhoz adása csökkentette a desmoglein-1 és P-cadherin sejtadhéziós molekulák valamint a késői keratinocita differenciációs marker involucrin expresszióját. Ez arra utal, hogy a titán-dioxid hatására a hámsejt-differenciáció zavart szenved.

Összefoglalás

A mikronizált, nanométeres szemcsenagyságú cink-oxid és titán-dioxiddal végzett kísérleteink tanúsága szerint a fizikai fényvédő nanopartikulumok nem jutottak be az epidermisz mély rétegeibe, nem kerültek közvetlen kontaktusba a sejtekkel. Ezen adatok alapján tehát biztonságosnak tekinthetők a fém-oxidok, amennyiben a gyártók utasításait betartva használjuk a fényvédőket.

Különösen fontos az alkalmazási előírások betartása annak tükrében, hogy a titán-dioxid valószínűleg kontakt gátlás útján lassítja a sejtproliferációt, gátolja a keratinociták differenciációját és proapoptotikus hatású a dermisz fibroblasztjaiban. Mindezen hatások használat közben, azaz UV-sugárzás hatására még kifejezettebbé válhatnak.

Meg kell említeni azt is, hogy a fém-oxidok szabadgyök-termelési képessége előnyös is lehet számunkra. Régóta és széles körben ismert a cink-oxid gyulladáscsökkentő hatása, melyet a rázókeverékekben, pasztákban generációk óta felhasználunk a bőrgyógyászati gyakorlatban, például az atopiás dermatitis kezelése során is. Ezt a hatást a cink-oxid nanopartikulumok alkalmazásakor a penetrációs kísérletben is tapasztaltuk. A fém-oxidoknak antibakteriális hatása is van a keletkező reaktív oxigén gyökök révén: több kutatás eredménye szerint a titán-dioxid és a cink-oxid hatásos bizonyos multirezisztens baktériumok, egyes gombák és biofilmek ellen (13, 29, 30).

Saját, publikáció alatt álló vizsgálataink szerint a cink ion alacsony koncentrációban az UVB indukálta

DNS károsodás mértékét csökkenti (Emri E. és mtsai, közlés alatt).

Az eredmények publikálásával párhuzamosan más munkacsoportok is foglalkoztak a fizikai fényvédők biztonságosságával. Az utóbbi évek egyre divatosabbá váló tudományágának, a nanomedicinának is az egyik központi témája a mikronizált fém-oxidok alkalmazása.

A fényvédő szerek előnyös szerepe már bizonyított a bőrtumor és photoaging prevencióban, alkalmazásukat a mindennapi gyakorlatban ajánljuk betegeinknek. Emiatt még fontosabb a fotoprotektív externák hosszú távú biztonságosságának vizsgálata főként a magas kockázatú népességcsoportokban, betegcsoportokban (pl. szervtranszplantáltak, fokozott melanoma, nemmelanoma bőrtumor kockázattal bíró személyek, kisgyermek). A jelenlegi adatok biztatóak, azonban a biztonságosságot érintő nyitott kérdésekre megnyugtató választ a hosszú távú studyk-tól remélhetünk (31, 32).

Köszönetnyilvánítás

Dr. Bai Péter az MTA Bolyai ösztöndíjában részesül. A cikk az OTKA NK 101680, OTKA K108308 K105872, TÁMOP-4.2.2. A-11/1/KONV-2012-0025 sz. kutatási pályázat támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Aro H., Dahms G.: Compatibility of micro-fine titanium dioxide with organic UV filters. *Cosmetics and toiletries manufacture worldwide*. (2006) 115-118.
2. Dussert A. S., Gooris E., Hemmerle J.: Characterization of the mineral content of a physical sunscreen emulsion and its distribution onto human stratum corneum. *Int J Cosmet Sci.* (1997) 19(3), 119-129.
3. Bemat C., Muller-Goymann C. C.: Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. *Int J Cosmet Sci.* (2000) 22(4), 271-283.
4. Pflucker F., Hohenberg H., Holzle E., Will T., Pfeiffer S., Wepf R., Diembeck W., Wenck H., Gers-Barlag H.: The Outermost Stratum Corneum Layer is an Effective Barrier Against Dermal Uptake of Topically Applied Micronized Titanium Dioxide. *Int J Cosmet Sci.* (1999) 21(6), 399-411.
5. Borm P. J., Schins R. P., Albrecht C.: Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. *Int J Cancer.* (2004) 110(1), 3-14.
6. Geiser M., Rothen-Rutishauser B., Kapp N., Schurch S., Kreyling W., Schulz H., Semmler M., Im Hof V., Heyder J., Gehr P.: Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect.* (2005) 113(11), 1555-1560.
7. Arredouani M. S., Palecanda A., Koziel H., Huang Y.C., Imrich A., Sulahian T. H., Ning Y.Y., Yang Z., Pikkarainen T., Sankala M., Vargas S.O., Takeya M., Tryggvason K., Kobzik L.: MARCO is the major binding receptor for unopsonized particles and bacteria on human alveolar macrophages. *J Immunol.* (2005) 175(9), 6058-6064.
8. Roy R., Singh S. K., Chauhan L.K., Das M., Tripathi A., Dwivedi P. D.: Zinc oxide nanoparticles induce apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition. *Toxicol Lett.* (2014) 227(1), 29-40.
9. Wang J., Deng X., Zhang F., Chen D., Ding W.: ZnO nanoparticle-induced oxidative stress triggers apoptosis by activating JNK signaling pathway in cultured primary astrocytes. *Nanoscale Res Lett.* (2014) 9(1), 117.
10. Dunford R., Salinaro A., Cai L., Serpone N., Horikoshi S., Hidaka H., Knowland J.: Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett.* (1997) 418(1-2), 87-90.
11. Kiss B.: A mikronizált titán-dioxid bőrön történő átjutásának és sejtekre gyakorolt hatásainak vizsgálata in, vol. PhD, 2009.

12. Kim R., Emi M., Tanabe K., Murakami S., Uchida Y., Arihiro K.: Regulation and interplay of apoptotic and non-apoptotic cell death. *J Pathol.* (2006) 208(3), 319-326.
13. Pati R., Mehta R. K., Mohanty S., Padhi A., Sengupta M., Baskarlingam V., Goswami C., Sonawane A.: Topical application of zinc oxide nanoparticles reduces bacterial skin infection in mice and exhibits antibacterial activity by inducing oxidative stress response and cell membrane disintegration in macrophages. *Nanomedicine.* (2014) 6(14), 114-112.
14. Candi E., Schmidt R., Melino G.: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2005) 6(4), 328-340.
15. Madison K. C.: Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol.* (2003) 121(2), 231-241.
16. Forslind B.: Biomedical applications of particle probes and X-ray analysis. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B.* (1999) 150(150-157).
17. Aguer P., Alves L. C., Barberet P., Gontier E., Incerti S., Michelet-Habchi C., Kertesz Z., Kiss A. Z., Moretto P., Pallon J.: Skin morphology and layer identification using different STIM geometries. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* (2005) 231, 292-299.
18. Gontier E., Barberet P., Barbotteau Y., Gáspár K., Habchi C., Hunyadi J., Incerti S., Kiss B., Mavon A., Moretto P., Pouthier T., Rosdy M., Surlève-Bazeille J. E., Ynsa M.D.: Micro-PIXE characterization of different skin models. *X-Ray Spectrometry.* (2006) 34, 381-388.
19. Moretto P., Surlève-Bazeille J.E., Licu D., Michelet C., Stodzel P.: Microanalysis of the human skin structure: preliminary result. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* (1999) 158, 386-392.
20. Werner-Linde Y., Pallon J., Forslind B.: Physiologically important trace elements of parapsoriasis skin. *Scanning Microscopy International.* (1998) 12, 599-608.
21. Kiss B., Biro T., Czifra G., Toth B. I., Kertesz Z., Szikszai Z., Kiss A.Z., Juhasz I., Zouboulis C. C., Hunyadi J.: Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Exp Dermatol.* (2008) 17(8), 659-667.
22. Butz T.: NANODERM Quality of Skin as a Barrier to ultra-fine Particles QLK4-CT-2002-02678 Final Report., (2007).
23. Menzel F., Reinert T., Vogt J., Butz T.: Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO₂ particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION 2004. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* (2006) 219, 82-86.
24. Filipe P., Silva J.N., Silva R., Cirne de Castro J.L., Marques Gomes M., Alves L.C., Santos R., Pinheiro T.: Stratum corneum is an effective barrier to TiO₂ and ZnO nanoparticle percutaneous absorption. *Skin Pharmacol Physiol.* (2009) 22(5), 266-275.
25. Verissimo A., Alves L.C., Filipe P., Silva J.N., Silva R., Ynsa M.D., Gontier E., Moretto P., Pallon J., Pinheiro T.: Nuclear microscopy: a tool for imaging elemental distribution and percutaneous absorption in vivo. *Microsc Res Tech.* (2007) 70(4), 302-309.
26. Lekki J., Stachura Z., Dabros W., Stachura J., Menzel F., Reinert T., Butz T., Pallon J., Gontier E., Ynsa M.D., Moretto P., Kertesz Z., Szikszai Z., Kiss A.Z.: On the follicular pathway of percutaneous uptake of nanoparticles: Ion microscopy and autoradiography studies. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B.* (2007) 260(1), 174-177.
27. Szikszai Z., Kertész Z., Bodnar E., Major I., Borbiri I., Kiss A.Z., Hunyadi J.: Nuclear microprobe investigation of the penetration of ultrafine zinc oxide into intact and tape-stripped human skin. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* (2010) 268, 2160-2163.
28. Szikszai Z., Kertesz Z., Bodnar E., Borbiri I., Angyal A., Csedreki L., Furu E., Szoboszlai Z., Kiss A. Z., Hunyadi J.: Nuclear microprobe investigation of the penetration of ultrafine zinc oxide into human skin affected by atopic dermatitis. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B.* (2011) 269, 2278-2280.
29. Khan M. F., Hameedullah M., Ansari A. H., Ahmad E., Lohani M. B., Khan R. H., Alam M. M., Khan W., Husain F. M., Ahmad I.: Flower-shaped ZnO nanoparticles synthesized by a novel approach at near-room temperatures with antibacterial and antifungal properties. *Int J Nanomedicine.* (2014) 9, 853-864.
30. Bonetta S., Bonetta S., Motta F., Strini A., Carraro E.: Photocatalytic bacterial inactivation by TiO₂-coated surfaces. *AMB Express.* (2013) 3(1), 59.
31. Warheit D.B.: How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. *Toxicol Lett.* (2013) 220(2), 193-204.
32. Gilbert E., Pirot F., Bertholle V., Roussel L., Falson F., Padois K.: Commonly used UV filter toxicity on biological functions: review of last decade studies. *Int J Cosmet Sci.* (2013) 35(3), 208-219.

Érkezett: 2014. 05. 15.
Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.