

Streszczenie

Kosmetyki są źródłem codziennej, powszechnej i zwykle długotrwałej ekspozycji na różne substancje, będące ich składnikami, w tym parabeny. W ostatnim czasie coraz większa ilość osób, szczególnie kobiet (ale również młodzieży, osób starszych i mężczyzn) korzysta nie tylko z produktów do podstawowej pielęgnacji ciała, ale również z preparatów do makijażu, które stanowią aż 63% wszystkich kategorii kosmetyków. Według danych literaturowych, kobiety stosują przeciętnie około 9 różnych produktów kosmetycznych w ciągu dnia, ale ich ilość może przekroczyć nawet 15. Dotyczy to również kobiet w ciąży, które raczej nieświadomie narażają w ten sposób dziecko, już w okresie płodowym, na działanie tych nie w pełni bezpiecznych konserwantów. Nadużywanie kosmetyków jest bardzo niepokojące ze względu na udowodnioną w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* aktywność estrogenną, zwłaszcza estrów z dłuższym łańcuchem alkilowym. Z dokonanych obliczeń, zawartych w pracy poglądowej stanowiącej treść rozprawy, wynika, że nawet podczas stosowania kosmetyków zgodnie z zaleceniami SCCS (2018), potencjał estrogenny parabenów może przekroczyć poziom estrogenów endogennych. W rzeczywistości ma miejsce znaczne przekroczenie tych zalecanych przez SCCS norm stosowania kosmetyków, co skutkować może zwiększeniem ryzyka rozwoju nowotworów piersi, otyłością, czy zaburzeniem płodności. Parabeny dostające się do organizmu przez skórę mogą być szczególnie niebezpieczne, ponieważ większość z nich pozostaje w formie niezmetabolizowanej, w przeciwieństwie do tych spożywanych wraz z pokarmem, które są wydalane w formie bezpieczniejszych dla zdrowia metabolitów.

Stosunkowo niewiele danych jest na temat działania najprostszego parabenu, występującego w kosmetykach w największej ilości – MP. Pomimo najniższej lipofilności, najłatwiej przenika przez skórę i jest wykrywany w organizmie w największym stężeniu. W związku z powyższym, w pierwszym etapie badań postanowiono ocenić wpływ tego parabenu na kolagen w fibroblastach skóry ludzkiej, która jest bezpośrednio narażona na działanie tego związku zawartego w kosmetykach. W przeprowadzonych badaniach wykazano po raz pierwszy, że MP w stężeniach: 0,01, 0,03 i 0,05% obniża biosyntezę kolagenu, ekspresję kolagenów fibrylarnych (I, III i VI), najliczniej występujących w skórze oraz aktywność prolidazy, natomiast aktywuje MMP-2 i wykazuje działanie proapoptyczne na fibroblasty. Ponieważ w celu zwiększenia skuteczności przeciwdrobnoustrojowej konserwantów stosuje się zwykle więcej niż jeden paraben, w drugim etapie badań zbadano po raz pierwszy wpływ mieszaniny dwóch najczęściej spotykanych w kosmetykach parabenów: MP i PP. MP użyty do doświadczeń nawet w 10-krotnie niższym stężeniu, ale w połączeniu z PP w stosunku (MP : PP = 3 : 1) wywierał również niekorzystny wpływ zarówno na metabolizm kolagenu jak i procesy komórkowe (prolifrację, przeżywalność, apoptozę). Przyczyną hamowania biosyntezy kolagenu mogła być indukowana przez parabeny aktywacja kinaz ERK1/2, zwiększona ekspresja CTHRC1 (inhibitora biosyntezy kolagenu), czy obniżona ekspresja białka opiekuńczego kolagenu – HSP47, odpowiedzialnego za ochronę struktury tego białka w procesie sekrecji. Indukowana przez parabeny aktywacja MMP-1 i MMP-2, spowodowana prawdopodobnie obniżeniem ekspresji ich inhibitorów (TIMP-1 i TIMP-2) i zwiększeniem aktywatora MMP-2 (MT1-MMP), może sugerować zwiększoną degradację kolagenu.

Kolagen jako najważniejszy składnik budulcowy skóry odpowiedzialny jest za jędrność, elastyczność, wytrzymałość na rozciąganie i jej zdrowy wygląd. Dlatego bardzo ważnym kierunkiem badań było

poszukiwanie substancji pochodzenia naturalnego, w celu ochrony tego białka przed negatywnym wpływem parabenów znajdujących się w kosmetykach. Wcześniej w Zakładzie Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku prowadzono badania nad aktywnością biologiczną wielu różnych związków polifenolowych i wykazano ich korzystny wpływ również na ekspresję kolagenu w fibroblastach skóry ludzkiej. Spośród wielu przetestowanych polifenoli największe zainteresowanie wzbudził kwas rozmarynowy, który w stosunkowo wysokich stężeniach (100, 150 μM), nie wykazywał działania toksycznego na fibroblasty i stymulował biosyntezę kolagenu. Dodanie RA do komórek narażonych na działanie parabenów (MP i PP) dostarczało, w zależności od stężenia, całkowitej lub częściowej protekcji przed opisanym powyżej niekorzystnym działaniem konserwantów na metabolizm kolagenu oraz żywotność i proliferację fibroblastów. Ochronne działanie RA można wytłumaczyć jego bezpośrednim wpływem na badane procesy oraz interakcjami z tymi konserwantami. RA znany jest z wielu innych właściwości korzystnych dla skóry: wykazuje właściwości przeciwdrobnoustrojowe i przeciwzapalne oraz jest bardzo silnym antyoksydantem i chroni skórę przed niekorzystnym działaniem promieniowania UV. Ponieważ konserwanty nie mogą być całkowicie wyeliminowane z kosmetyków, a zastąpienie parabenów innymi syntetycznymi związkami również może budzić obawy o ich wpływ na zdrowie, dlatego lepszym rozwiązaniem może być zredukowanie ich niekorzystnych efektów przez dodanie do kosmetyków RA. Ponadto mając na uwadze działanie konserwujące tego naturalnego związku polifenolowego, możliwe byłoby obniżenie stężenia syntetycznych parabenów i tym samym zminimalizowania ich negatywnego działania, ale wymaga to dalszych badań.