

ZOFIA ZARĘBSKA

Zakład Biologii Molekularnej
Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN
Pawińskiego 5A, 02-106 Warszawa
e-mail: zozar@ibb.waw.pl

PROMIENIOWANIE SŁONECZNE — DOBROCZYNNE DZIAŁANIE I ZAGROŻENIA

PROMIENIOWANIE SŁONECZNE NA ZIEMI I JEGO PRZENIKANIE DO USTROJU

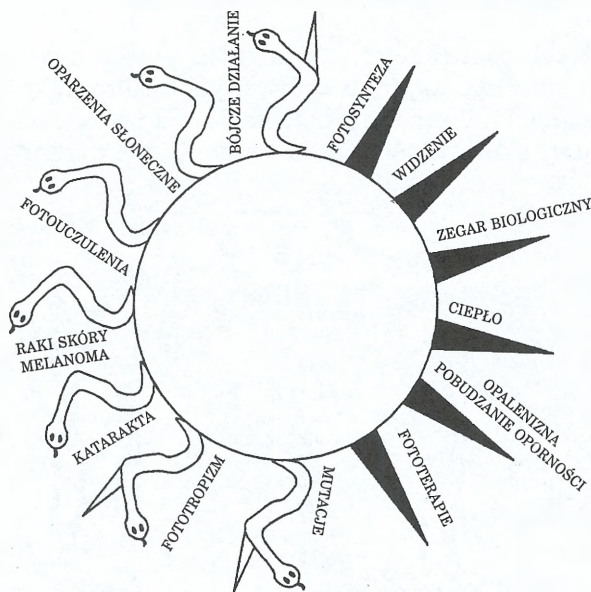
Światło słoneczne oddziałuje w wieloraki sposób na organizm ludzki (Ryc. 1). Jego działanie jest niezbędne, bądź pomaga w naszej egzystencji w procesach: ogrzewania, fotosyntezy, widzenia, regulacji zegara biologicznego, pobudza odporność w trakcie opalania się, leczy na drodze fototerapii. Zagrożenia wynikają z podwyższonego natężenia promieniowania Słońca: katarakta, raki skóry, melanoma, oparzenia słoneczne, fotouczulenia. Promieniowanie słoneczne wywołuje procesy o dwoistym skutku w zależności od intensywności naświetlania; działa dobroczynnie, gdy mutacje indukowane promieniowaniem ultrafioletowym (UV) prowadzą do adaptacji, a szkodliwie, gdy mutacje wywołują rozmaite formy raka skóry. Promieniowanie Słońca jest dobroczynne w unieszkodliwianiu patogenów, zaś szkodliwe dla komórek zdrowych. Fototropizm jest dobroczynny lub szkodliwy w zależności od umiejscowienia rośliny w niszy ekologicznej (ROBAKOWSKI 1998).

Do powierzchni Ziemi dociera promieniowanie Słońca o różnej intensywności w zależności od długości fali (Ryc. 2a). Znaczną jego część stanowi ultrafiolet, przy czym do powierzchni Ziemi dociera zaledwie 1/25–1/200 UV, reszta ulega rozproszeniu w atmosferze okołozemskiej. Ultrafiolet umownie podzielono na trzy pasma promieniowania:

UVC (200–290 nm), UVB (290–300 nm), UVA (320–400 nm). Niekiedy określa się je jako bakteriobójcze (UVC), dimerotwórcze (UVB) i terapeutyczne (UVA).

Oko ludzkie jest wrażliwe na niewielki wycinek promieniowania słonecznego — zaznacza to linia kropkowana na Ryc. 2a, b. Postrzeganie przez oko ludzkie pokrywa się z widmem promieniowania przenikającego przez listowie lasu

klonowego (Ryc. 2b). Jest to jeden z dowodów, że w procesie ewolucji wyszliśmy z lasu. Porównanie emisji sztucznej świetlówki z promieniowaniem słonecznym przefiltrowanym przez las klonowy wykazuje, że świetlówka ma zwiększoną emisję promieniowania UVB w odniesieniu do światła dziennego w lesie, czy do zwykłej żarówki (Ryc. 2c). W przeciwieństwie do postrzegania wzrokowego, ciało ludzkie jest wrażli-



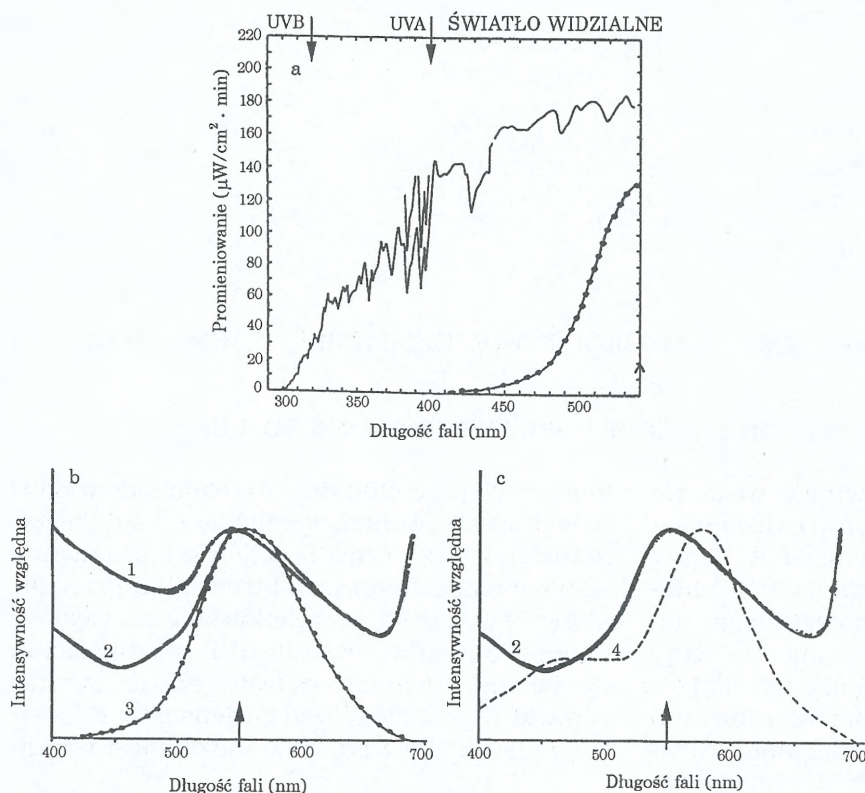
Ryc. 1. Dwa oblicza Słońca: dobroczynne i szkodliwe działanie.

Przykłady dobroczynnego działania wskazują strzałki zielone: ciepło, fotosynteza, widzenie, zegar biologiczny, pobudzanie odporności przez opaleniznę, fototerapie. Czerwone węże symbolizują zagrożenia: katarakta, raki skóry, melanoma, oparzenia słoneczne, fotouczulenia. Niebieskie węże ze strzałką symbolizują procesy o dwoistej naturze: bójcze działanie, mutacje, fototropizm.

we na światło w całym zakresie promieniowania słonecznego (MORIN 1994).

Szczególnie dokładnie zbadano oddziaływanie światła ze skórą (URBACH 1992). Zasięg prze-

głębokość jego penetracji zależy od budowy tkanki podskórnej (porównaj przenikanie na Ryc. 4a). Prace w tej dziedzinie pozwoliły na wybiórcze zastosowanie lamp terapeutycznych

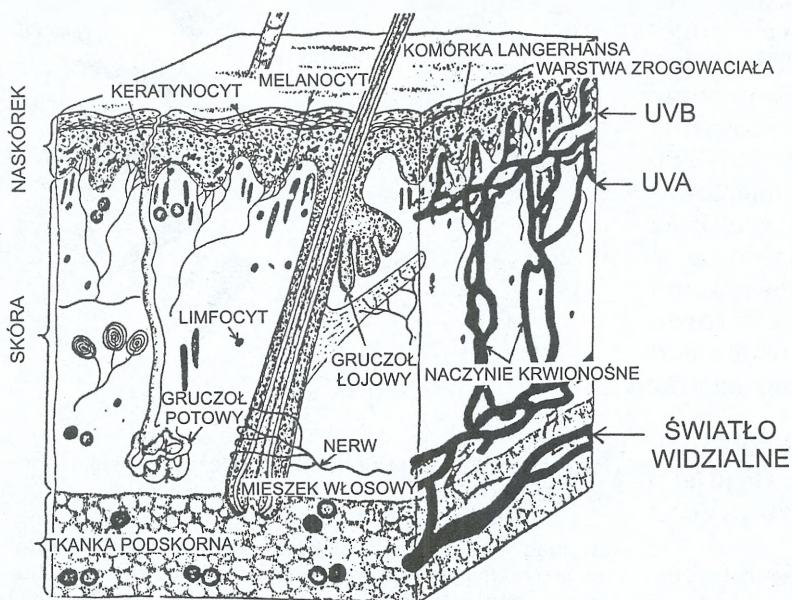


Ryc. 2. Wrażliwość oka ludzkiego na promieniowanie słoneczne (według CORTHA 1983).

Widmo emisji Słońca na równiku w zależności od długości fali. Linia kropkowana zaznacza przedział wrażliwości oka na światło. Strzałkami u góry zaznaczono umowny podział promieniowania na pasma UVB (290–300 nm), UVA (320–400 nm) i światło widzialne (400–700 nm). Adaptacja oka do światła względem długości fal: 1 — prześwit w lesie dębowym, 2 — prześwit w lesie klonowym, 3 — granice wrażliwości oka. Światło naturalne a sztuczne: 2 — prześwit w lesie klonowym, 4 — emisja białej świetlówki.

nikania ultrafioletu do ustroju przedstawiono na modelu wycinka skóry (Ryc. 3). Promieniowanie UVB przenika cały naskórek i górne warstwy skóry właściwej, natomiast UVA przenika

w zależności od umiejscowienia schorzenia. Lampy emitujące UVC/UVB stosuje się przy inwazjach bakteryjnych w naskórku — działa ono bójczo przez indukcję powstawania fotopro-



Ryc. 3. Zasięg przenikania ultrafioletu do ustroju (według EDELSONA i FINKA 1985). Strzałkami z boku zaznaczono zasięg przenikania promieniowania w zakresie UVB, UVA oraz światła widzialnego.

w głąb skóry właściwej i obwodowych naczyń krwionośnych. Światło widzialne przenika kilkakrotnie głębiej do ustroju niż ultrafiolet, a

duktów w DNA takich jak: cyklobutanowe dimery tyminy ($T \rightarrow T$), dimery cytozyny, fotoprodukt 6,4-tyminy-cytozyny, uwodnione pirymi-

dyny (PIETRZYKOWSKA i KRWAWICZ 1999). Fotony promieniowania UVA, wnikać głębiej poza naskórek i oddziaływujące z układem krwionośnym, inicjują reakcje fotochemiczne zachodzą-

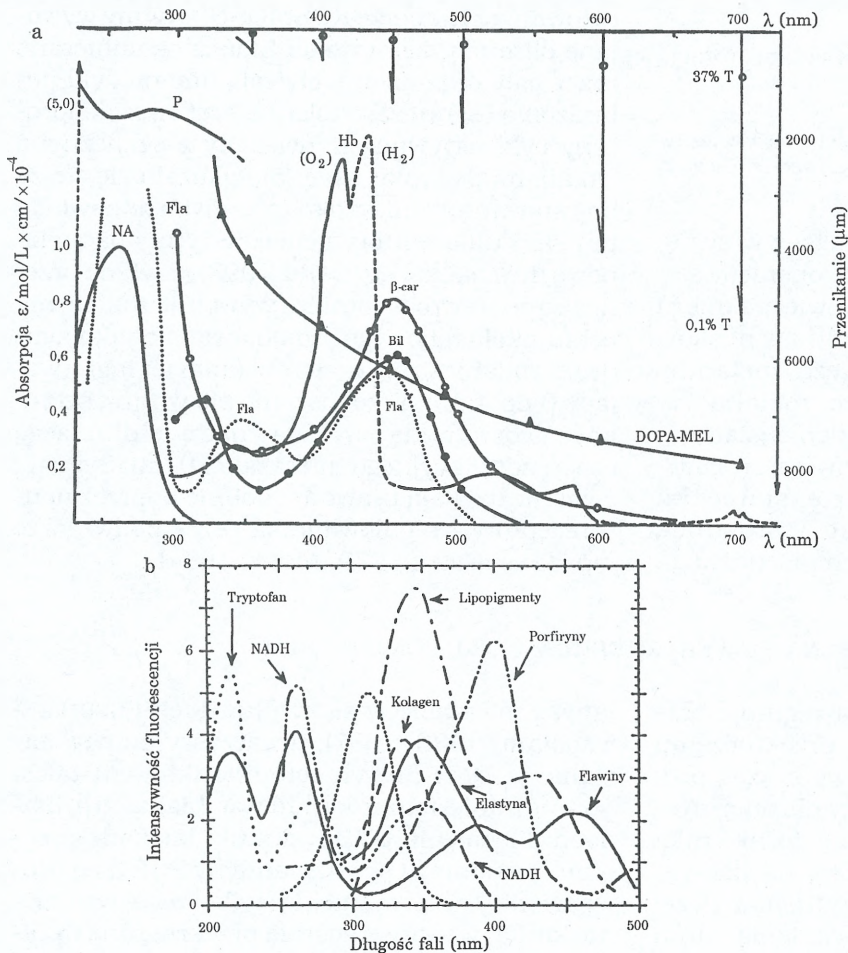
ce z udziałem tlenu i chromoforów-absorbentów, które uczulają składniki komórek na promieniowanie (POURZAND i TYRRELL 1999).

CHROMOFORY WRAŻLIWE NA DZIAŁANIE ŚWIATŁA ORAZ BARIERY OCHRONNE INDUKOWANE ŚWIATŁEM.

Chromofory, które odgrywają rolę pierwotnych akceptorów fotonów emitowanych przez Słońce lub lampy UV, w wyniku wzbudzenia ultrafioletem i światłem widzialnym zapoczątkowują szereg reakcji biochemicznych w skórze i w krwiobiegu. Rycina 4 przedstawia widma absorpcji wybranych chromoforów odgrywających rolę pierwotnych akceptorów fotonów światła w stacjonarnych komórkach skóry i w krążących komórkach krwi obwodowej. W za-

poniżej (porównaj ich widma absorpcji odpowiednio na Ryc. 4a, b).

NADH — zredukowany dwunukleotyd nikotynoaminoadenilowy odgrywa istotną rolę w metabolizmie komórkowym. NADH i flawiny — związki wielopierścieniowe, są kofaktorami wielu enzymów. Kolagen i elastyna, stanowiące wyściółkę skóry, absorbują między innymi dzięki wiązaniom krzyżowym tworzącym upakowaną strukturę tych białek. Właśnie te wiązania



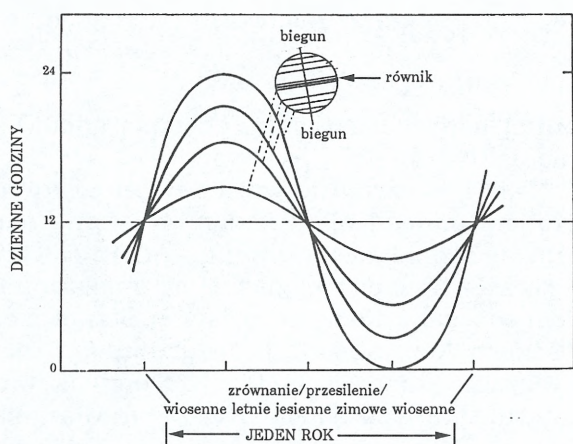
Ryc. 4. Widma absorpcji wybranych chromoforów zlokalizowanych w skórze oraz w krwiobiegu.

P — białka; NA — kwasy nukleinowe; Hb — hemoglobina, (O₂) — utleniona, (H₂) — zredukowana; β-car — β-karoten; DOPA-MEL — utleniona melanina; Fla — flawiny. Oś rzędnych z lewa wyznacza absorpcję, z prawa — zasięg przenikania promieni w μm. Wnikanie w ustrój fotonów o różnej długości fal oznaczono od góry strzałkami, kółka na ostatniej strzałce oznaczają 37% i 0,1% transmisji fotonu o λ = 700 nm. Kolagen, elastyna, NADH, lipopigmenty, porfiry, flawiny — absorbują głównie w zakresie UVA; Tryptofan — aminokwas białkowy, absorbuje głównie w UVB (według WAGNIERESA i współaut. 1998).

zakresie promieniowania UVB głównym absorbentem jest DNA/RNA i białko, a ściślej — zasady azotowe w DNA/RNA i aminokwasy tryptofan i tyrozyna (Try/Tyr) w białku. W zakresie UVA, gdzie głównie pochłaniają chromofory-uczulacze, związki te reagują ze składnikami komórek z udziałem tlenu. Charakterystykę chromoforów szczególnie wrażliwych na UVA omówiono

ulegają rozbiciu pod wpływem UVA. Lipopigmenty zawierają lipofuscynę — barwnik powstający z rozkładu lipidów. Hemoglobina, karoten i bilirubina są wrażliwe zarówno w zakresie UVA, jak i w świetle widzialnym (400–700 nm). Melanina absorbuje w całym zakresie promieniowania; jej wzmożona synteza tworzy wewnętrzny filtr osłaniający komórkę przed

nadmiarem światła (MOAN i współaut. 1999). Ponadto jedną z ważnych funkcji melanin jest zmiatanie wolnych rodników powstających w procesach utlenienia (BARTOSZ 1995).



Ryc. 5. Cykle dobowe i roczne wywołane rotacją Ziemi wokół Słońca.

Krzywe ilustrują sezonowe zmiany długości dnia w zależności od szerokości geograficznej i pór roku (według GIESEGO 1979).

Melanina zajmuje osobne miejsce w systemie obronnym przed nadmierną operacją słoneczną. Jest to barwnik o budowie polimeru wytwarzany przez specjalne komórki w naskórku — melanocyty (MC). Synteza melaniny wzmacnia się podczas opalania: melanocyty wstrzykują melaninę do wszystkich sąsiadujących keratynocytów (KC) dzięki swemu rozmieszczeniu w skórze w układzie siateczki: $MC/KC=1/32$. Rozmieszczenie i stosunek MC/KC jest taki sam u wszystkich ras ludzkich,

jedynie natężenie syntezy melaniny, podobnie jak i jej skład chemiczny są zmienne. Szybkość syntezy melaniny spowalnia się z wiekiem. Syntezę melaniny przyspieszają produkty reperacji DNA — wycięte dwunukleotydy tyminowe (ELLER i współaut. 1994). Wolniejsza reperacja DNA oraz niedostatek dopływu tlenu z obwodowego układu krwionośnego spowalniają procesy melanogenezy. W starej skórze, na przykład na przedramieniu i udach, można zauważyć białe plamki na tle opalonej skóry — są to miejsca upośledzonej syntezy melaniny.

Wspomniano wyżej, że promieniowanie słoneczne działa na całe ciało. Mechanizmy wywołane jego działaniem w oku i w skórze zostały w dużej mierze poznane, natomiast oddziaływanie bodźców świetlnych z naszym układem nerwowym na poziomie molekularnym jest mniej poznane (KWARECKI 1991, oraz inne artykuły w cytowanym numerze KOSMOSU). Rytm wywołany obrotem Ziemi wokół Słońca są odbierane przez cały organizm; wpływają one na cykl pobudzenia i senności okołodobowej oraz okołoroczny cykl aktywności, związany z cyklicznymi zmianami pór roku (Ryc. 5). Okazało się, że za powstawanie rytmów okołorocznych odpowiada ten sam układ, który generuje rytmy okołodobowe (KWARECKI i ZUŻEWICZ 1998). Szybkie przenoszenie się drogą lotniczą wywołuje zakłócenia cyklu okołodobowego, co objawia się jako zespół zmiany strefy czasowej (ang. jet lag) trwający 3 do 4 dni. Przenoszenie się w inną szerokość geograficzną wymaga znacznie dłuższego czasu adaptacyjnego, nieraz do 10 dni. Sygnały świetlne działają prawdopodobnie poprzez neurorceptory i regulowane są przez podwzgórze mózgowie (GIESE 1979, MORIN 1994).

MINIMALNA DAWKA RUMIENIA I JEJ POMIAR

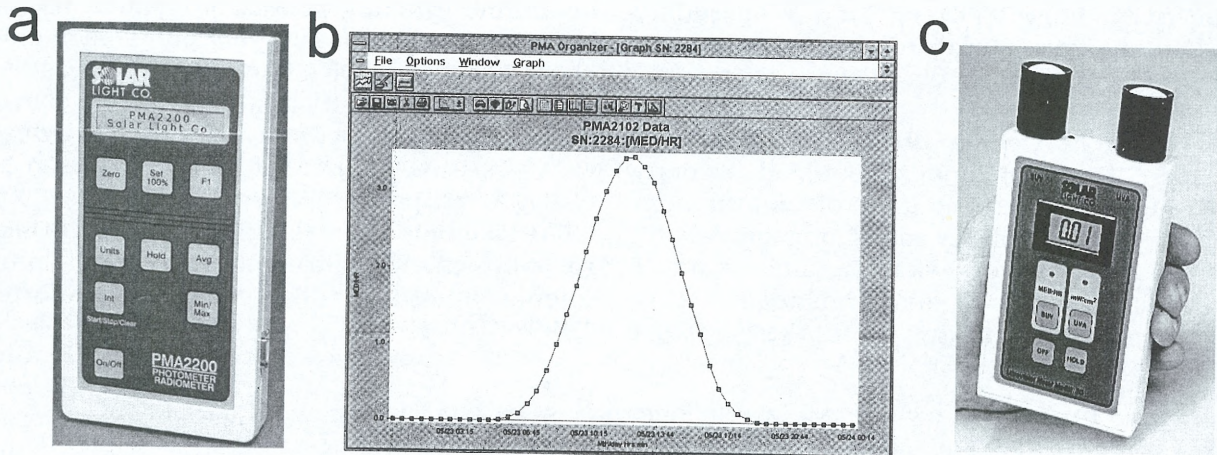
Nasze obcowanie ze Słońcem reguluje bardzo czuły system alarmujący o przekroczeniu dawki UV, powyżej której zachodzą procesy prowadzące do oparzeń skóry, a przy chronicznym ich przekraczaniu — do różnych form raka nabłonka kolczystego. Minimalna dawka rumienia (ang. MED, minimal erythema dose) oznacza najmniejszą dawkę naświetlania, która wywołuje pierwsze zaczerwienienia skóry pojawiające się z 24 godzinnym opóźnieniem. MED, określona indywidualnie dla danego osobnika, jest pierwszym sygnałem o przekroczeniu dawki bezpiecznej dla ustroju. Na poziomie molekularnym odpowiada ona powstaniu w komórkach naskórka 10^5 dimerów cyklobutanowych tyminy w DNA ($T \leftrightarrow T$), co stanowi 4.3 promile uszkodzeń genomu. Uszkodzenia $T \leftrightarrow T$ są naj-

łatwiej mierzalne w skórze ludzkiej (FREEMAN i współaut. 1986, 1987), towarzyszy im powstawanie w DNA innych fotoproduktów, a także powstawanie fotoproduktów w białkach i lipidach. Promienie UVB indukują kaskadę przemian histaminy i prostaglandyny PGE_2 , co prowadzi do zaczerwienienia tylko tego wycinka naskórka, w którym została przekroczona minimalna dawka rumienia/erytemy (GILCHREST i współaut. 1981). W obrazie histologicznym takiego naskórka widoczne są tak zwane keratynocyty spalone (ang. sunburn cells).

Jeśli chce się korzystać z dobrodziejstw Słońca, to nie należy przekraczać ekspozycji odpowiadającej 5MED; zależnie od typu skóry wielkość MED waha się w zakresie 20–160 mJ/cm^2 UVB, co odpowiada 10–80 min.

przebywania na plaży w czerwcowym słońcu. Dla promieni UVA nie ma wyraźnej granicy minimalnego rumienia; średnio przyjmuje się, że stanowi ją 20 J/cm^2 promieniowania UVA, któremu towarzyszy niewielka domieszka promieni UVB. Wyznaczone MED promieniowania UVA wielokrotnie odbiegają od średniej w zależności od typu skóry, wieku i chromoforów w pożywieniu pacjenta.

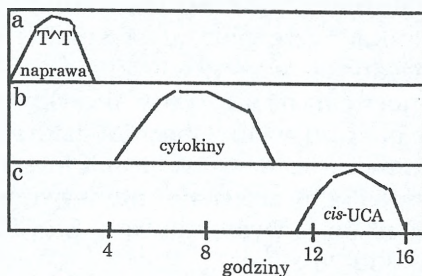
coraz bardziej są dostępne niewielkie mierniki wyposażone w sondy dla danego zakresu promieniowania, bądź dla całego promieniowania słonecznego, wyskalowane w MED (BERGER 1976). Dozymetry typu PMA (Ryc. 6a, c) wyprodukowane w USA wyskalowano w dawce promieniowania, która wywołuje średnią MED w ciągu godziny. Dozymetr PMA (Ryc. 6 b), po podłączeniu do komputera, daje wykres zbior-



Ryc. 6. Miernik promieniowania UVB (UV_{bio}).

a) Miernik typu PMA2200 (wg. SPOTLIGHT 1998); b) Odczyt miernika na ekranie komputera; oś rzędnych wyskalowano w uśrednionych jednostkach MED/godz., oś odciętych wskazuje godziny dnia, w którym wykonano pomiar (według SPOTLIGHTA 1997); c) Zminiaturyzowany miernik najnowszej generacji <http://www.solar.com/3d.htm>

Jednostka MED posłużyła do pomiarów ilościowych różnych efektów biologicznych działania światła słonecznego. Za pomocą spektrometrii mierzone natężenie promieniowania (irradiacja w jednostkach W/cm^2) w zależności od długości fali, a następnie otrzymaną krzywą nakładano na widmo działania biologicznego. Był to bardzo kosztowny i pracochłonny pomiar, możliwy do wykonania tylko w niewielu laboratoriach (BERGER i MORYS 1992). Obecnie



Ryc. 7. Indukowane bariery biochemiczne, chroniące ustrój przed nadmiarem uszkodzeń przez ultrafiolet.

Skala czasowa (godziny po naświetlaniu) orientacyjnie zaznacza szybkość indukcji. Naprawa dimerów tyminy ($T \rightarrow T$) chroni głównie naskórek; indukowane cytokiny w naskórku i w komórkach krwioobiegu obwodowego w skórze alarmują cały układ odpornościowy; *trans*-UCA $\rightarrow$ *cis*-UCA, fotiozomeryzacja kwasu urokaninowego, zwiększa pochłanianie promieni UVA w naskórku.

czy pomiarów całodobowych wyrażony w krotności MED (oś rzędnych) w zależności od pory dnia (oś odciętych). Dozymetry te zwane UV-biomiernikami (UV_{bio}) są najbardziej przydatne w zakresie UVB (290–340 nm); mierzą one minimalną dawkę rumieniową i pokrywają się w dużym stopniu z widmami działania dimerów cyklobutanowych w DNA, powstawania wiązań krzyżowych DNA-Białko oraz z widmem działania pęknięć w łańcuchu DNA. Największe odchylenia między pomiarami UV_{bio} a biologicznymi widmami działania zaobserwowano w zakresie UVA (340–400 nm). Pod wpływem promieni UVA powstaje w DNA wiele różnych uszkodzeń poza $T \rightarrow T$ i inna jest szybkość ich naprawy, a także pobudzone są różnorakie mechanizmy obronne ustroju.

Rozkład dawek minimalnych w danym obszarze geograficznym podlega wahaniom w zależności od pory roku, dnia i pogody. Wykres Ryc. 6b wskazuje, że największe zagrożenie występuje w godzinach południowych (10–14), gdy nie można bezkarnie przebywać na słońcu dłużej niż 1/2 godziny (np. w maju w Filadelfii). Idealem byłby słoneczny dozymetr osobisty. Od dawna czynione są próby skonstruowania takich monitorów na bazie fotochemicznej reakcji uwodnienia jodouracylu (RAHN i LEE 1998).

Poza naturalnymi chromoforami obecnymi stale w komórkach, w ustroju funkcjonują przejściowo tak zwane indukowane bariery ochronne (Ryc. 7). Powstają one dzięki różnym reakcjom biochemicznym prowadzącym do usuwania uszkodzeń i ich skutków. Bariera nazwana umownie $T < > T$ (Ryc. 7a) związana jest z naprawą fotoproduktów powstających w DNA, która zachodzi głównie w naskórku. Wycinane dimery tyminowe ($T < > T$) i inne fotoprodukty DNA indukują zwiększoną produkcję melaniny — wewnętrznego filtra dla całego promieniowania słonecznego.

Bariera wywołana zwiększoną produkcją cytokin (Ryc. 7b) mobilizuje układ obronny ustroju: cytokiny spełniają rolę informatora alarmującego pomiędzy sąsiednimi komórkami skóry oraz pomiędzy skórą a limfocytami T obwodowego układu krwionośnego. Obfite ukrwienie skóry ułatwia kontakt; w ciągu

20 minut cała krew obwodowa przepływa przez naświetlany odcinek skóry. Komórki naskórka, tak zwane spalone KC są komórkami, w których UV-uszkodzenia DNA znacznie przekroczyły samodzielną zdolność ich naprawy. Ulegają one stopniowo apoptozie w ciągu 4–24 godzin (GODAR 1996). Jednak zanim ulegną apoptozie, wydzielają do otoczenia pewne cytokiny prozapalne prowadzące do powstania bąbli na skórze; z kolei inne cytokiny pobudzają syntezę białek szokowych, umożliwiających pozostałym komórkom naprawę DNA i przeżycie.

Kwas urokaninowy powstający z histydyny, pod wpływem UV podlega izomeryzacji: *trans*-UCA → *cis*-UCA (bariera UCA, Ryc. 7c). Izomer *cis*-UCA ma pasmo absorpcji przesunięte ku UVA. Podobnie do melaniny, *cis*-UCA spełnia rolę wewnętrznego filtra przed nadmiarem promieniowania UVA (MOHAMMAD i współaut. 1999).

ZAGROŻENIA WYWOŁANE ZMNIEJSZENIEM STĘŻENIA OZONU W ATMOSFERZE

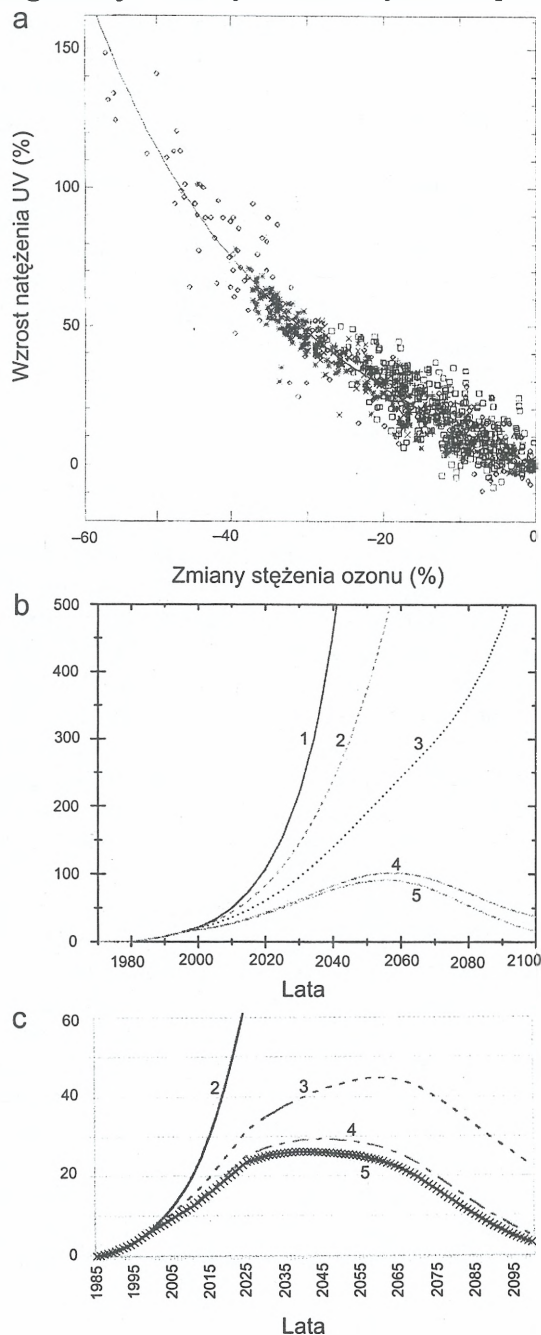
Cząsteczki ozonu występują w całej atmosferze ziemskiej, w warstwie około 100 km od powierzchni Ziemi. Ozon w atmosferze powstaje i rozpada się dzięki procesom fotochemicznym a także rozpada się w reakcjach katalitycznych indukowanych przez związki emitowane wraz z gazami przemysłowymi do atmosfery. Jego stężenie w różnych warstwach atmosfery zależy od szerokości geograficznej i pory roku (DZIEWULSKA-ŁOSIOWA i HRYNIEWICZ 1993). Zmniejszenie stężenia ozonu obserwowane w ostatnich dwóch dekadach zmusiło wiele organizacji światowych do podjęcia prób zapobieżenia katastrofie ekologicznej oraz do periodycznego monitorowania globalnych zmian stężenia ozonu. Wysiłki te szczegółowo zostały przedstawione na Konferencji w cytowanym wyżej zeszycie KOSMOSU 42(1) z 1993. Współdziałanie polityków i uczonych doprowadziło do powstania Konwencji Wiedeńskiej mającej na celu ochronę warstwy ozonowej. Ratyfikowało ją ponad 150 państw. Protokół z Montrealu o Związkach Zmniejszających Warstwę Ozonu (1987) wskazuje na konieczność periodycznego oceniania informacji naukowej, ekologicznej, technicznej i ekonomicznej. Oszacowania takie są robione co cztery lata od roku 1989, a ostatnie z roku 1998 Europejskie Towarzystwo Fotobiologiczne opublikowało w specjalnym zeszycie „Journal of Photochemistry and Photobiology” (Environmental Effects..., 1998), poświęconym problemom związanym z ochroną środowiska, zdrowiem, zwiększeniem ultrafioletu docierającego

do powierzchni Ziemi ze Słońca, zmianom w troposferze i w ekosystemach wodnych.

Do powierzchni Ziemi dociera ultrafiolet o długości fal powyżej 295 nm; krótsze promieniowanie ulega rozproszeniu w stratosferze, głównie dzięki obecności ozonu absorbującemu w zakresie 200–320 nm. Zagrożenia wynikające ze zmniejszenia stężenia ozonu oraz przewidywania skutków dla zdrowia ludzkiego przedstawia sumarycznie Rycina 8. Pomiarów w różnych punktach Ziemi (Ryc. 8a) układają się wzdłuż krzywej modelowej, przewidującej wzrost natężenia UV_{bio} wskutek obniżenia stężenia ozonu. Około roku 2000 (pomiarów prowadzono w roku 1998) przewidywano, że nastąpi 6–7% spadek w stężeniu ozonu w obydwu półkulach najgęściej zaludnionych, natomiast spadek o 22% przewidywano na wiosnę w Arktyce nad biegunem północnym i aż o 130% w Antarktyce — na biegunie południowym. Obecnie „dziura ozonowa” w Palmer Station w okolicach bieguna południowego ($64^{\circ}S$) zrównała intensywność operacji słonecznej z występującą w San Diego w Kalifornii ($32^{\circ}N$).

Skutki wzrostu irradacji UV wywołane zmniejszeniem rozkładu pionowego stężenia ozonu i przewidywane w oparciu o pomiary satelitarne znacznie się różnią od tych wykonanych na Ziemi (Ryc. 8a). Zmierzone dawki promieniowania na półkuli północnej wzrosły o 40%, podczas gdy pomiary satelitarne przewidywały wzrost jedynie o 15%. Udoskonalenie przenośnych mierników typu Robertson-Berger, wy-

skalowanych w dawce rumieniowej pozwoliło na ujednolicenie pomiarów naziemnych (SCOTTO i współaut. 1988). Pomiary satelitarne nie uwzględniają lokalnych zanieczyszczeń powie-



Ryc. 8. Przewidywane efekty „dziury” ozonowej.

a) Zmierzone w różnych punktach Ziemi efekty nasilenia się promieniowania UV wskutek obniżenia stężenia ozonu, w zestawieniu z krzywą modelową; b) Przewidywany wzrost przypadków zachorowań na różne postacie raka; c) Przewidywany wzrost przypadków katarakty ocznej; b, c) na osi rzędnych — ryzyko zrakowaceń lub ryzyko pojawiania się zaćmy na milion mieszkańców na rok. Przebieg krzywych 2–5 wyliczono uwzględniając ograniczenia zalecane przez różne porozumienia międzynarodowe omówione w tekście (1 — brak ograniczeń; 2 — Montreal 1987; 3 — Londyn 1990; 4 — Kopenhaga 1992; 5 — Montreal 1997). (a) według MADRONICHA i współaut. 1998, Fig. 2b; (c) według LONGSTRETTA i współaut. 1998, Fig. 6, 7.

trza oraz zmian ciśnienia atmosferycznego, które indukują zwiększoną erytemę wywołaną promieniowaniem UVB (SABZIPARVAR i współaut. 1999). W przewidywaniach skutków „dziury ozonowej” dla wzrostu promieniowania UV bierze się pod uwagę przesłaniające efekty nadmiernych wyładowań do atmosfery gazów i pyłów przemysłowych; ponadto zmniejszenie przenikalności ultrafioletu do naziemnej warstwy atmosfery może wywołać nieprzewidywalne erupcje wulkaniczne.

Wzrost natężenia promieniowania UVB wprowadzi zmiany w całym ekosystemie morskim: powiększy roczny przyrost masy alg, traw morskich, fitoplanktonu i zooplanktonu. Jest to oczywiste, gdyż UVB jako jeden z czynników stresogennych pobudza syntezę DNA.

Zaskakujący, w zaleceniach wykonawczych raportu Environmental Effects..., 1998 (str. 1–4), jest ustęp dotyczący zmniejszenia trwałości materiałów budulcowych, takich jak drzewo, papier, wełna i bawełna. Są to polimery, które pod wpływem UVB tracą elastyczność i kruszeją, zwłaszcza przy udziale czynników atmosferycznych.

Trudnym do oszacowania zagrożeniem, związanym ze wzrostem natężenia irradacji UVB jest wzrost mutacji w roślinach dzikich i uprawnych; ich metabolizm może się zmienić w kierunku wytwarzania nowych substancji chemicznych, na przykład aleksyn, broniących roślinę przed owadami i patogenami bakteryjnymi (ROBAKOWSKI 1998). Z kolei, skutki zmienionego metabolizmu roślin mogą w różny sposób odczuć zwierzęta roślinożerne i wegetarianie.

Największym zagrożeniem powstałym wskutek zmniejszenia stężenia ozonu jest zwiększenie irradacji UVB, powodujące u ludzi wzrost ryzyka zrakowaceń i pojawienia się katarakty (Ryc. 8b, c). Przewidywania wzrostu przypadków zachorowań na raka wyliczono z uwzględnieniem zaleceń różnych porozumień międzynarodowych: w Montrealu (1987), w Londynie (1990), w Kopenhadze (1992) i w Montrealu (1997). Najbardziej stromą krzywą (Ryc. 8b) uzyskano przy założeniu braku jakichkolwiek wysiłków podjętych w ograniczeniu zanieczyszczenia środowiska, które prowadzi do zmniejszenia stężenia ozonu. Ryzyko zachorowań obejmuje: kataraktę, raki skóry, melanomę czy przedwczesne starzenie się skóry wskutek zaniku elastyny. Porównanie dwóch wykresów, przewidywanego wzrostu różnych postaci raka (Ryc. 8b) i katarakty (Ryc. 8c) wskazuje, że największym zagrożeniem jest pojawianie się symptomów zaćmy — wystąpią one o 30. lat wcześniej niż szczyt zrakowaceń skóry (przy uwzględnieniu ograniczeń wprowadzonych

przez Protokół z Montrealu, 1987 porównaj Ryc. 8b, c – krzywa 2). Z innych szacunkowych wyliczeń (GARSEN i współaut. 1998, Tablica 3) wynika, że czas naświetlania wywołujący immunosupresję skróci się o 10–16%. Człowiek wystawiający się na Słońce będzie szybciej ulegał różnym postaciom raka i o 10–20 lat wcześniej może pojawić się u niego zaćma.

Nic więc dziwnego, że okulary ochronne wymagane są u wszystkich tych, którzy mają kontakt z UV: u spawaczy, pewnych grup naukowców i pracowników przemysłu, ekspedientek sprawdzających banknoty, a także u narciarzy alpejskich i mieszkańców koła podbiegunowego, chorujących na ślepotę śniegową. Przemysł

kosmetyczny również uwzględnia te zagrożenia, i proponuje różnorodne kremy ochronne (GASPARRO i współaut. 1998). Wiele osób może ulec uczuleniom stosując nieodpowiednie kremy, bądź ich nadmiar — niestety dobranie odpowiedniego specyfiku można przeprowadzić jedynie metodą prób indywidualnych. Przed promieniowaniem UVA nie chronią żadne kremy, ochronę stanowią jedynie czynniki endogenne — melanina, kwas urokaninowy oraz bariery indukowane światłem. Czynnione są obecnie próby stosowania kremów pobudzających syntezę melaniny bądź zwiększających stężenie witamin A i E w naskórku, które odgrywają rolę endogennych przeciwutleniaczy.

ŚWIATŁO — CZYNNIK WYZWAŁAJĄCY ODPORNOŚĆ

Coroczne zażywanie kąpieli słonecznych jest dobroczynne i wręcz wskazane ze względu na pobudzenie naszego układu odpornościowego, natomiast ich nadmiar prowadzi do stanu zapalnego w skórze i zwiększa apoptozę. Zdrowa opalenizna, wzmacnia odporność. Dla wielu z nas, rok bez Słońca w trakcie wypoczynku jest rokiem osłabienia, zwiększonej podatności na choroby i chroniczne schorzenia, zwiększonej podatności na zmęczenie i depresję.

Mechanizm immunoterapii słonecznej bądź lamp emitujących ultrafiolet jest stosunkowo mało poznany. Stanowi przedmiot wielu europejskich programów badawczych skupiających wysiłki ośrodków z kilku krajów (GARSEN i współaut. 1998). Uważa się, że wiodącą rolę w zwiększeniu odporności odgrywają limfocyty T i wydzielane przez nie cytokiny (SCHWARZ 1998).

Wspomniano wyżej, że zwiększona produkcja cytokin indukowana przez naświetlanie tworzy wewnętrzną barierę ochronną (Ryc. 7b). Spektrum wytwarzanych cytokin/interleukin (IL) zmienia się w komórkach, które podlegają stresom. Keratynocyty i fibroblasty skóry atakowane przez UV wydzielają w większym natężeniu cytokiny stymulujące funkcje układu odporności, na przykład IL2, IL7, IL12, IL15. Z

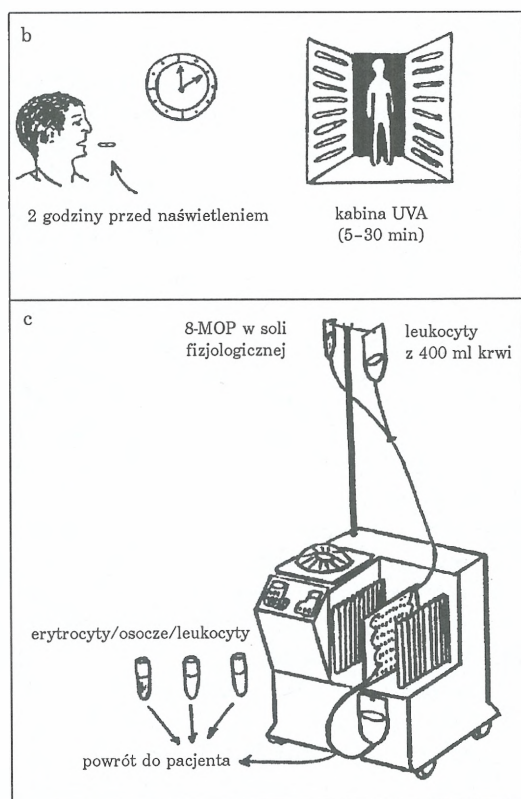
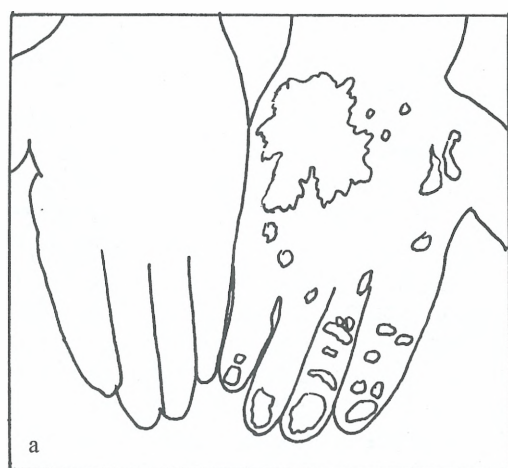
kolei limfocyty T w kapilarach krwi obwodowej są indukowane przez cytokiny naskórka, wydzielane do tkanki i surowicy. Limfocyty syntetyzują i wydzielają cytokiny prozapalne: IL2, IL4, IL6, IL10. Wzajemne oddziaływania pomiędzy stacjonarnymi komórkami naskórka i skóry a limfocytami krążącymi w krwiobiegu przesuwają globalnie równowagę komórek typu TH1 → TH2, to znaczy pomiędzy TH1 — limfocytami pomocniczymi, zwiększającymi produkcję przeciwciał a TH2 — limfocytami prowadzącymi ku immunosupresji. Przesunięcia równowagi pomiędzy TH1 a TH2 zależą od wielu czynników środowiska oraz między innymi od wieku człowieka (MYŚLIWSKA, 1999). Wiele chromoforów spożywanych wraz z pokarmem roślinnym indukuje produkcję cytokin wzmagających immunosupresję pod wpływem UV; klasycznym przykładem tego są polisacharydy pochodzące z aloesu i zielonej herbaty (STRICKLAND i współaut. 1999, KATIYAR i współaut. 1999). Szczególnie zielona herbata, pochodząca z górskich czystych ekologicznie terenów, wydaje się być wskazana jako środek zapobiegający procesom rakotwórczym oraz stanom zapalnym w skórze.

TERAPIE LAMPOWE

Od pradziejów Słońce wykorzystywano w celach leczniczych, wspomagając leczenie wyciągami z roślin (PATHAK i FITZPATRICK 1992). W krajach skandynawskich, w końcu XIX wieku, zaczęto stosować terapie lampowe uzupełniające niedobory Słońca; prekursorem tych terapii był Niels Finsen, badacz duński, który otrzymał w 1903 roku Nagrodę Nobla.

Obecnie najpopularniejsze są terapie lampowe wykorzystujące pasma promieni UVB i UVA (KRUTMANN 1998), terapie lampowe wspomagane psoralenami (omówione poniżej) oraz terapie laserowe wspomagane pochodnymi porfiryn (JORI 1996, GRACZYK 1999).

Wszystkie terapie oparte na naświetlaniu lampami ultrafioletowymi służą regulacji ukła-



Ryc. 9. Fototerapia PUVA (psoralen+UVA), warianty leczenia.

a) miejscowa PUVA — zmiany chorobowe są traktowane roztworem/maścią zawierającą psoralen, następnie naświetlane lampami terapeutycznymi UVA. Rysunek przedstawia lewą rękę pacjenta z łuszczyką ze zmianami chorobowymi i prawą po leczeniu (według FITZPATRICKA i współaut. 1983). b) kabinowa PUVA — pacjent połyka kapsułkę zawierającą 0,6 mg psoralenu na kg wagi ciała, po dwóch godzinach naświetla się w kabinie przez 5-30 minut. c) fotofereza PUVA — schemat urządzenia stosowanego w zabiegu (patrz objaśnienia w tekście).

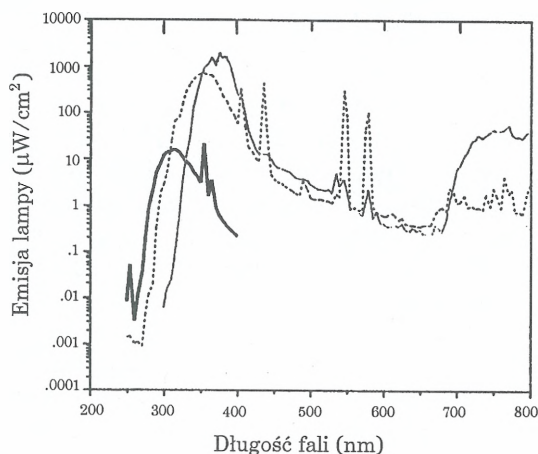
du odpornościowego w sposób kontrolowany wzbudzając immunosupresję, która cofa objawy chorobowe wywołane naciekami limfocytów T do naskórka. Terapia stosująca łącznie psoraleny i lampy emitujące UVA (PUVA), jest terapią z wyboru dla wielu schorzeń z objawami skórnymi (PATHAK i FITZPATRICK 1992). Poznanie skutecznego mechanizmu jej działania jest przedmiotem wielu badań. W naszych pracach szczególną uwagę poświęcono procesom fotochemicznym zachodzącym w błonach komórkowych (CAFFIERI i współaut. 1996, ZARĘBSKA i współaut. 1998, WASZKOWSKA i współaut. 2000). Terapię PUVA stosuje się w trzech wersjach: miejscowo, w kabinach i w postaci fotoferezy (Ryc. 9).

W terapii miejscowej (Ryc. 9a) zmienione chorobowo miejsce smaruje się roztworem, bądź maścią zawierającą psoralen, następnie, po 15 minutach naświetla się lampą UVA w dawce około 2-3 MED, ustalonej dla danego pacjenta. (Emisję lamp terapeutycznych w zestawieniu z lampami używanymi w solariach do celów kosmetycznych podaje Ryc. 10). W lampach terapeutycznych szczyt emisji pasma UVA znajduje się przy 365 nm (Ryc. 10).

W kabinach (Ryc. 9b) naświetla się całe ciało pacjenta po dwóch godzinach od chwili podania leku doustnie. Kabinowa (systemowa) terapia PUVA zapewnia naświetlenie całej skóry pacjenta, niezależnie od lokalizacji występujących zmian. W tej postaci terapii bierze czynny udział krew obwodowa; szacuje się, że w przeciągu 20 min podlegają naświetleniu wszystkie obecne w niej limfocyty krwi obwodowej. Kabinowe naświetlanie stosuje się najczęściej wobec łuszczycy (LANGNER i WOLSKA 1976). Systemowa terapia trwa około 1,5 miesiąca; w ciągu tego okresu pacjent przychodzi do szpitala 2 razy w tygodniu, następnie wykonuje się terapię podtrzymującą raz w miesiącu. Odmianą terapii systemowej jest kąpiel w roztworze soli z psoralenem, zamiast podania leku doustnie przed naświetlaniem. W Klinice Dermatologicznej AM w Warszawie oraz w innych placówkach dermatologicznych w Polsce obecnie stosuje się pochodną psoralenu — 5-metoksypsoralenu, zamiast uprzednio stosowanego 8-metoksypsoralenu (8-MOP), ze względu na jego lepszą tolerancję przez pacjenta (LANGNER i współaut. 1991).

Zabieg fotoferezy (Ryc. 9c) wykonuje się z naświetlaniem leukocytów poza ustrojem. W szpitalu pacjentowi pobiera się 400 ml krwi (1/8 całości), którą w wirówce rozdziela się na trzy frakcje: leukocyty, erytrocyty i osocze. Dwie ostatnie wracają do pacjenta, zaś do leukocytów

dodaje się psoralen, po czym są one naświetlane w powolnym przepływie w cienkich plastikowych kapilarach i także wracają do pacjenta. Stężenie psoralenu dobiera się tak, aby było ono



Ryc. 10. Widma emisji lamp używanych w terapii i w solariach. Czarna linia zaznacza widmo emisji lamp terapeutycznych (według MILLERA i współaut. 1998).

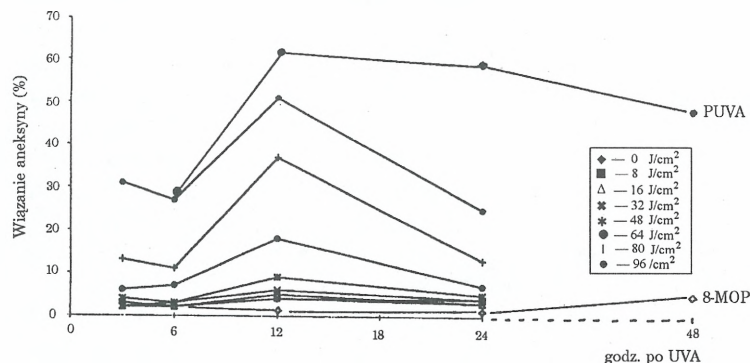
zbliżone do tego, jakie występuje w osoczu po podaniu leku doustnie. W ten sposób leczono na przykład białaczkę skórną limfocytów T (ang. CTLC, cutaneous T cell lymphoma) (EDELSON 1988). Przypuszcza się, że głównym mechanizmem działającym w fotoferezie PUVA jest zwiększenie apoptozy limfocytów wywołanej fotoreakcją z psoralenem (ENOMOTO i współaut. 1997). Podczas jednego zabiegu fotoferezy około 40% limfocytów ulega apoptozie już po 6–24 godz., natomiast pozostałe — ze zmienioną błoną wywołują reakcję obronną ustroju w kierunku immunosupresji, co prowadzi do wyleczenia stanu zapalnego skóry (YOO i współaut. 1996). Okresowe zalecenie po zabiegu fotoferezy wymaga powtórzeń, podobnie jak i w pozostałych wersjach terapii PUVA.

Apoptoza jest mechanizmem regulującym, w którym komórki uszkodzone są usuwane z

wadzenie do technik laboratoryjnych aneksyny V — białka oddziałującego z fosfatydyloseryną w błonie komórkowej (FADOK i współaut. 1992) znacznie ułatwiło badania nad rolą apoptozy w fototerapiach. Aneksyna wyznakowana izotiocjanianem fluoresceiny (ang. FITC, fluorescein isothiocyanate) pozwala na pomiar wczesnej apoptozy występującej w komórkach hodowli. W cytometrze przepływowym pomiary z FITC-aneksyną wyznaczają frakcję komórek podlegających wczesnej lub późnej apoptozie (z dodatkiem jodku propidyny, wyznaczającym komórki bliskie zamierania). Przebieg apoptozy w keratynocytach traktowanych dawkami farmakologicznymi leku 8-MOP *in vitro* ilustruje Rycina 11. Górna krzywa wykresu wskazuje, że w obecności psoralenu — uczulacza (krzywa PUVA) apoptoza zachodzi przy 6-krotnie mniejszych dawkach naświetlania, niż w keratynocytach traktowanych samym UVA (SCHINDL i współaut. 1998). Świadczyłoby to, iż w terapii PUVA psoraleny przyspieszają reakcje fotochemiczne indukowane promieniami UVA.

Ostatnio w niektórych schorzeniach zaczęto stosować z dobrym skutkiem terapie lampowe UVA bez uczulaczy, na przykład w świerzbiączce (*atopic dermatitis*) lub w świądzie (*pruritis*) (KRUTMANN 1998). Stwierdzono *in situ* w skórze, że UVA zmniejsza nacieki agresywnych limfocytów LyTH1 poprzez apoptozę, a to z kolei pobudza supresorowe LyTH2 do wydzielania cytokin i zahamowania procesów zapalnych (MORITA i współaut. 1997).

Wywołanie apoptozy następuje prawdopodobnie przy udziale cytokin w komórkach podlegających stresowi ultrafioletowemu. Aktywacja cytokin, podobnie jak aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. nuclear factor-kappa B), przebiega wielostopniowo w kaskadzie przemian zapoczątkowanych fosforylacją. Normalnie NF- κ B jest zablokowany w cytoplazmie przez swój inhibitor I κ B (HUXFORD i współaut. 1998). Jego aktywację zapoczątkowują fo-



Ryc. 11. Apoptoza w keratynocytach *in vitro*. Krzywe określają procent komórek w hodowli, reagujących z aneksyną po naświetlaniu (3–48 godz. po UVA); dawki naświetlania lampą UVA (315–340 nm) podano w ramce. Górna krzywa PUVA w obecności 100 ng/ml 8-metoksypsoralenu, po naświetleniu 16 J/cm² UVA (według SCHINDLA i współaut. 1998).

ustroju na drodze fagocytozy, bez zatruwiania komórek sąsiadujących (DOMIŃSKI 1999). Wpro-

tony UV oddziałujące z chromoforami błony, bądź cytokiny indukowane przez UV-IL1, IL2,

IL6, TNF- α . Indukuje to fosforylację I κ B i kaskadę przemian: fosforylacja trzech reszt seryny — inhibitora I κ B — prowadzi do jego ubikwitynacji i degradacji poprzez proteazy. Odczepienie inhibitora indukuje wędrówkę NF- κ B do jądra, gdzie uczestniczy w transkrypcji danego genu (LEGRAND-POELS i współaut. 1998).

Kaskadę przemian zapoczątkowanych fosforylacją może wywołać także przemieszczenie receptorów w błonie, na przykład trimeryzacja receptorów CD-95 prowadzi do apoptozy, podobnie jak bezpośrednie działanie fotonów UV. Oziębienie komórek do -10°C spowalnia procesy trimeryzacji i redukuje szybkość apoptozy (SCHWARZ 1998).

Poznanie mechanizmu aktywacji cytokin i czynników transkrypcji wskazuje na sposób oddziaływania promieniowania UV ze składnikami błony komórkowej, których przemiany prowadzą do odpowiedzi immunologicznej. Uzasadnia to zastosowanie terapii lampowych w chorobach z nadprodukcją limfocytów atakujących barierę skórno-naskórkową i manifestujących się zmianami skórnymi. Obecnie lista chorób leczonych z sukcesem przy pomocy te-

rapii lampowych z udziałem psoralenu (PUVA) zwiększyła się do ponad trzydziestu (MORISON i współaut. 1996).

Należy ostrzec tych, którzy zamiast opalać się na Słońcu wolą korzystać ze sztucznych „słońc”, czyli z lamp w solariach. Lampy te emitują zwiększone natężenie promieni UVA w porównaniu z lampami terapeutycznymi (Ryc. 10) i ze Słońcem. Nadmierna dawka UVA przyspiesza procesy zrakowaceń, a także destrukcję elastyny i kolagenu, co objawia się przedwczesnym zwiotczeniem naskórka. Europejczycy nadużywający solarium, bądź często odwiedzający kraje o silnej operacji słonecznej (Karaiby, Afryka, Indie) odznaczają się zmienionym wyglądem skóry twarzy i rąk: traci ona elastyczność, nabiera żółtawego koloru z ciemniejszymi lub białymi centkami (nadmiar bądź niedomiar produkcji melaniny), staje się porowata i podłużnie pomarszczona. Ponadto należy pamiętać, że skutki szkodliwych dawek UV kumulują się w ciągu życia — a więc nadużycie Słońca w okresie młodości może mieć chorobowe konsekwencje ujawniające się w późnym wieku.

UWAGI KOŃCOWE

Dobroczynne działanie Słońca — to ciepło, dobry humor oraz pobudzenie ogólnej odporności ustroju. Opalając się można i należy chronić się przed jego nadmiernym działaniem Słońca. Należy zdobywać opaleniznę stopniowo, ograniczając pierwsze kontakty do wystąpienia pierwszego rumienia, używać kremy pochlaniające UVB, chronić oczy ciemnymi okularami lub daszkiem ocieniającej czapeczki. Przed promieniowaniem UVA nie chronią żadne kremy, natomiast ochronę zapewniają endogenna synteza melaniny i kwasu urokaninowego, co przemawia za stopniowym zdobywaniem opalenizny. Istotne jest indywidualne określenie górnych dawek wywołujących rumień w danej szerokości geograficznej i nie przekraczanie tych dawek. Wzrastająca „dziura” ozonowa wymaga weryfikacji dotychczas stosowanych środków ochrony przed UVB, a także skrócenia czasu jednorazowych kąpieli słonecznych w godzinach południowych.

Lampy terapeutyczne w połączeniu z chromoforami-uczulaczami mogą przynieść okresową ulgę w wielu schorzeniach z zaburzeniami odporności i manifestujących się dotkliwymi objawami skórnymi. Jednakże nie należy nadużywać lamp w solariach do celów kosmetycznych ze względu na chorobliwe efekty uboczne ujawniające się z opóźnieniem.

Podziękowania dla Dr Jarosława M. Cieśli z Zakładu Biologii Molekularnej IBB PAN za pomoc w wykonaniu ilustracji. Ryc. 8 przedrukowano ze zmianami z *Journal of Photochemistry and Photobiology* 46, 1–6, z dwóch publikacji: Ryc. 8a z Madronich i współaut. *Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface*, str. 9, Fig 2; Ryc. 8b,c z Longstreth i współaut. *Health risk*, str. 32, 33, Figs. 6,7. Copyright 1998, za zgodą Elsevier Science.

SOLAR RADIATION — BENEFICIAL ACTION AND DANGERS

Summary

An account of the recent investigations on the action of solar radiation and therapeutic sun-lamps on humans is presented. Interactions of solar radiation with eyes, skin and the whole system are described with particular em-

phasis on ultraviolet short and long wavelength bands. Selected chromophores responsible for light absorption are characterized. The defensive barriers induced by UV-radiation: DNA-photoproducts and their repair or release of

cytokines, by sunburn cells and urocanic acid photoisomerisation are recognized as the principal mechanisms leading to stimulation of the immune response. The implications for phototherapy of immunological disorders

and for safety measures against damage resulting from the ultraviolet radiation intensity increasing due to the „ozone hole” are emphasized.

LITERATURA

- BARTOSZ G., 1995. *Druga twarz tlenu*. PWN, Warszawa, str. 41, 168–169).
- BERGER D., 1976. *The sunburning ultraviolet meter: design and performance*. Photochem. Photobiol. 24, 587–593.
- BERGER D., MORYS M., 1992. *UV-Biometer — A broad-band instrument complementing ozone measurements with ground based UV-exposure*. Quadrennial Ozone Symposium, Charlottesville, Virginia, USA.
- CAFFIERI S., ZARĘBSKA Z., DALL'ACQUA F., 1996. *Psoralen photosensitization: damages to nucleic acid and membrane lipid components*. Acta Biochim. Polon. 43, 241–246.
- CORTH R., 1993. *What is "natural" light?* Lighting Design & Application 10, 1–8.
- DOMIŃSKI Z., 1999. *Apoptoza: śmierć komórek w życiu organizmów zwierzęcych*. Kosmos 48, (3), 385–396.
- DZIEWULSKA-ŁOSIOWA A., HRYNIEWICZ R., 1993. *Ozon w stratosferze i troposferze*. Kosmos 42, 79–94.
- EDELSON R. L., 1988. *Light activated drugs*. Sci. Am. 259, 6, 50–57.
- EDELSON R. L., FINK J. M., 1985. *The immunological function of skin*. Sci. Am. 252, 6, 34–36.
- ELLER M. S., YAAR M., GILCHREST B. A., 1994. *DNA damage and melanogenesis*. Nature 372, 413–414.
- ENOMOTO D. N. H., SCHELLEKENS P. A., YONG S.-L., TEN BERGE I. J. M., MEKKES J. R., BOS J. D., 1997. *Extracorporeal photochemotherapy (Photopheresis) induces apoptosis in lymphocytes: a possible mechanism of action of PUVA therapy*. Photochem. Photobiol. 65, 177–180.
- Environmental Effects of Ozone Depletion, 1998 Assessment*, (1998), J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 46.
- FADOK V. A., VOELKER D. R., CAMPBELL P. A., COHEN J. J., BRATTON D. L., HENSON P. M., 1992. *Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages*. J. Immunol. 148, 2207–2216.
- FITZPATRICK T. B., POLANO M. K., SUURMOND D., (red.), 1983. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*, McGraw-Hill Book Co., New York, USA, 61.
- FREEMAN S. E., GANGE R. W., MATZINGER E. A., SUTHERLAND B. M., 1986. *Higher pyrimidine dimers yields in skin of normal humans with higher UVB sensitivity*. J. Invest. Dermatol. 86, 34–36.
- FREEMAN S.E., GANGE R.W., SUTHERLAND J.C., SUTHERLAND B.M., 1987. *Pyrimidine dimer formation in human skin*. Photochem. Photobiol. 46, 207–212.
- GARSEN J., NORVAL M., EL-GHORR A., GIBBS N. K., JONES C. D., CERIMELE D., DE SIMONE C., CAFFIERI S., DALL'ACQUA F., DE GRUIJL F. R., SONTAG Y., VAN LOVEREN H., 1998. *Estimation of the effect of UVB exposure on the human immune system and related resistance to infectious diseases and tumours*. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 42, 167–179.
- GASPARRO F.P., MITCHNICK M., NASH J.F., 1998. *A review of sunscreen safety and efficacy*. Photochem. Photobiol. 68, 243–256.
- GIESE A.C., 1979. *Cell physiology*. Saunders Co. Philadelphia, 24, 525–543. (Polskie tłumaczenie: GIESE A. C. 1985. *Fizjologia komórki*. PWN, Warszawa)
- GILCHREST B. A., SOTER N. A., STOFF J. S., MIHM M. C., 1981. *The human sunburn reaction: Histologic and biochemical studies*. J. Am. Acad. Dermatol. 5, 411–422.
- GODAR D. E., 1996. *Preprogrammed and programmed cell death mechanism of apoptosis: UV-induced immediate and delayed apoptosis*. Photochem. Photobiol. 63, 625–630.
- GRACZYK A. (red.) 1999. *Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów*. DW Bellona, Warszawa.
- HUXFORD T., HUANG D.-B., MALEK S., GHOSH G., 1998. *The crystal structure of the I κ B/NF- κ B complex reveals mechanisms of NF- κ B inactivation*. Cell 95, 759–770.
- JORI G., 1996. *Tumour photosensitizers: approaches to enhance the selectivity and efficiency of photodynamic therapy*. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 36, 87–93.
- KATYAR S. K., MATSUI M. S., ELMETS C. A., MUKHTAR H., 1999. *Polyphenolic antioxidant — epigallocatechin-3-gallate from green tea reduces UVB-induced inflammatory response and infiltration in human skin*. Photochem. Photobiol. 69, 148–153.
- KRUTMANN J., 1998. *Therapeutic photoimmunology: photoimmunological mechanisms in photochemotherapy*. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 44, 159–164.
- KWARECKI K., 1991. *Wprowadzenie do chronobiologii człowieka i chronomedycyny*. Kosmos, 40, 31–52.
- KWARECKI K. i ŻUŻEWICZ K., 1998. *Rytm biologiczne człowieka*. [W:] *Patofizjologia*. MAŚLIŃSKI S., RYŻEWSKI J. (red.), PZWL, Warszawa, str. 916–936.
- LANGNER A., WOLSKA H., 1976. *Fotokemoterapia łuszczycy przy pomocy doustnie stosowanych psoralenów i naswietlań długimi promieniami ultrafioletowymi*. Przegl. Dermatol. 63, 405–410.
- LANGNER A., WOLSKA H., FRĄCZYKOWSKA M., STAPÓR W., 1991. *Porównanie skuteczności 5-metoksypsoralenu z 8-metoksypsoralenem w fotokemoterapii*. Przegl. Dermatol. 78, 21–25.
- LEGRAND-POELS S., SCHOONBROODT S., MATROULE J.-Y., PIETTE J., 1998. *NF- κ B: an important transcription factor in photobiology*. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 45, 1–8.
- LONGSTRETH J., DE GRUIJL F.R., KRIPKE M. L., ABSECK S., ARNOLD F., SLAPER H. I., VELDEERS G., TAKIZAWA Y., VAN DER LEUN J. C., 1998. *Health risk*. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 46, 20–39.
- MADRONICH S., Mc KENZIE R. L., BJÖRN L. O., CALDWELL M. M., 1998. *Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface*. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 46, 5–19.
- MILLER S. A., HAMILTON S. L., WESTER U. G., CYR W. H., 1998. *An analysis of UVA emission from sunlamps and the potential importance for melanoma*. Photochem. Photobiol. 68, 63–70.
- MOAN J., DAHLBACK A., SETLOW R. B., 1999. *Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation*. Photochem. Photobiol. 70, 243–247.
- MOHAMMAD T., MORRISON H., HOGAN ESH H., 1999. *Urocanic acid photochemistry and photobiology*. Photochem. Photobiol. 69, 115–135.
- MORIN L. P., 1994. *The circadian visual system*. Brain Res. Rev. 67, 102–127.
- MORISON W. L., HONIG B., KARP D., 1996. *Photochemotherapy for miscellaneous diseases*. [W:] *The fundamental bases of phototherapy*. HÖNIGSMANN H., JORI G., YOUNG A.R. (red.), OEMF, Milano, str. 53–65.
- MORTA A., WERFEL T., STEGE H., AHRENS C., KARMANN K., GREWE M., GREYER-BECK S., RUZICKA T., KAPP A., KLOTZ L.-O., SIES H., KRUTMANN J., 1997. *Evidence that singlet-oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the*

- basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J. Exp. Med.* 186, 1763–1768.
- MYŚLIWSKA J., 1999. Odpowiedź immunologiczna w procesie starzenia. *Kosmos* 48, 169–180.
- PATHAK M. A., FITZPATRICK T. B., 1992. *The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD.* *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 14, 3–22.
- PIETRZYKOWSKA I., KRWAŹCZ J., 1999. Mechanizmy naprawy DNA u bakterii i człowieka. *Kosmos* 48, 315–328.
- POURZAND C., TYRRELL R. M., 1999. Apoptosis, the role of oxidative stress and the example of solar UV radiation (Invited Review). *Photochem. Photobiol.* 70, 380–390.
- RAHN R., LEE M. A., 1998. Iodouracil as a personal dosimeter for solar UVB. *Photochem. Photobiol.* 68, 173–178.
- ROBAKOWSKI P., 1998. Wpływ promieniowania ultrafioletowego UV-B o podwyższonym natężeniu na rośliny. *Kosmos* 47, 95–105.
- SABZIPARVAR A. A., SHINE K. P., FORSTER P. M. F., 1999. A model-derived global climatology of UV irradiation at the earth surface. *Photochem. Photobiol.* 69, 193–202.
- SCHINDL A., KLOSNER G., H., JORI G., CALZAVARA-PINTON P. G., TRAUTINGER F., 1998. Flow cytometric quantification of UV-induced cell death in a human squamous cell carcinoma-derived cell line: dose and kinetic studies. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 44, 97–106.
- SCHWARZ T., 1998. UV light affects cell membrane and cytoplasmic targets. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 44, 91–96.
- SCOTTO J., COTTON G., URBACH F., BERGER D., FEARS T., 1988. *Biologically effective ultraviolet radiation: surface measurements in the United States, 1974–1985.* *Science* 239, 762–764.
- Spotlight. *News from Solar Light Co.*, Summer 1997, Winter 1998; <http://www.solar.com>; <http://www.solar.com/3d.htm>
- STRICKLAND F. M., DARVILL A., ALBERSHEIM P., EBERHARD S., PAULY M., PEELEY R. P., 1999. Inhibition of UV-induced immune suppression and interleukin-10 production by plant oligo-saccharides and polysaccharides. *Photochem. Photobiol.* 69, 141–147.
- URBACH F. (red.) 1992. *Biological Responses to Ultraviolet A Radiation.* Valdenmar Publishing Co., Overland Park, Kansas, USA.
- WAGNERSG. A., STAR W. M., WILSON B. C., 1998. *In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications.* *Photochem. Photobiol.* 68, 603–632.
- WASZKOWSKA E., ZARĘBSKA Z., POZNAŃSKI J., ZHUKOV I., 2000. Spectroscopic detection of photoproducts in lecithin model system after 8-methoxypsoralen plus UVA treatment. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* w druku).
- YOO E. K., ROOK A. H., ELENITAS R., GASPARRO F. P., VOWELS B. R., 1996. Apoptosis induction by ultraviolet A and photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J. Invest. Dermatol.* 107, 235–242.
- ZARĘBSKA Z., WASZKOWSKA E., CAFFIERI S., DALL'ACQUA F., 1998. Photoreactions of psoralens with lecithins. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 45, 122–130.