



Наталья Бычкова

К. М. Н.,
врач-дерматовенеролог,
косметолог, Москва

@dr.bychkova

Биокорректоры против гиперпигментации

Вопросы модуляции меланогенеза при лечении гипермеланозов.

Введение

Кожа представляет собой основную линию защиты от факторов окружающей среды, включая химические раздражители, микроорганизмы, аллергены и ультрафиолетовое излучение (УФО). Последнее оказывает:

- позитивное воздействие на здоровье человека, вызывая синтез витамина D и эндорфинов в коже,
- негативное, связанное с рисками для здоровья, включая злокачественные новообразования, развитие фототоксических и фотоаллергических реакций, атрофию, пигментные изменения и образование морщин^[2, 5, 8].

УФО обуславливает развитие трёх наиболее распространённых типов рака кожи (базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы и меланомы) и на сегодняшний день классифицируется как complete carcinogen (полный канцероген), поскольку является одновременно мутагеном и повреждающим агентом и обладает свойствами инициатора и промотора опухолей^[2, 6, 7].

Процесс меланогенеза

Защита организма от ультрафиолетового облучения обеспечивается меланиновым гомеостазом — сложным процессом, имеющим центральную и периферическую регуляцию и контролируемым рядом сигнальных систем организма, генетически и фенотипически детерминированным. В ходе меланогенеза происходит синтез сложного белкового гетерополимера (меланина), который может поглощать ультрафиолетовый и видимый свет и способен улавливать радикалы, ограничивая вызванное ультрафиолетом воздействие на клеточные макромолекулы, тем самым защищая клетки от генотоксического повреждения. Считается, что снижение меланогенеза является основным фактором риска меланомы и других видов рака кожи.

Симбиотическая связь меланоцита и связанного с ним пула кератиноцитов называется эпидермальной единицей меланина (меланиновой единицей, кератиноцит-меланоцитарным комплексом, EMU)^[Рис. 1]. Заболевания, связанные с изменениями EMU, демонстрируют варианты нарушения меланогенеза на разных уровнях^[2]:

- развитие и дифференцировку меланоцитов — 1,
- меланогенез и внутриклеточный транспорт для биосинтеза меланосом — 2,
- пигментацию меланина и переключение типа пигмента — 3.

Дисрегуляция и усиление меланогенеза, сопровождающиеся накоплением меланина, связаны с появлением гиперпигментации. Кератиноциты, содержащие повреждённую ДНК, секретируют α -меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH), который активизирует выработку пигмента

Включение в лечение препарата гидролизата плаценты человека Surasen (Japan Bio Products Co, Япония) позволяет **уменьшить выраженность всех видов гиперпигментации.**

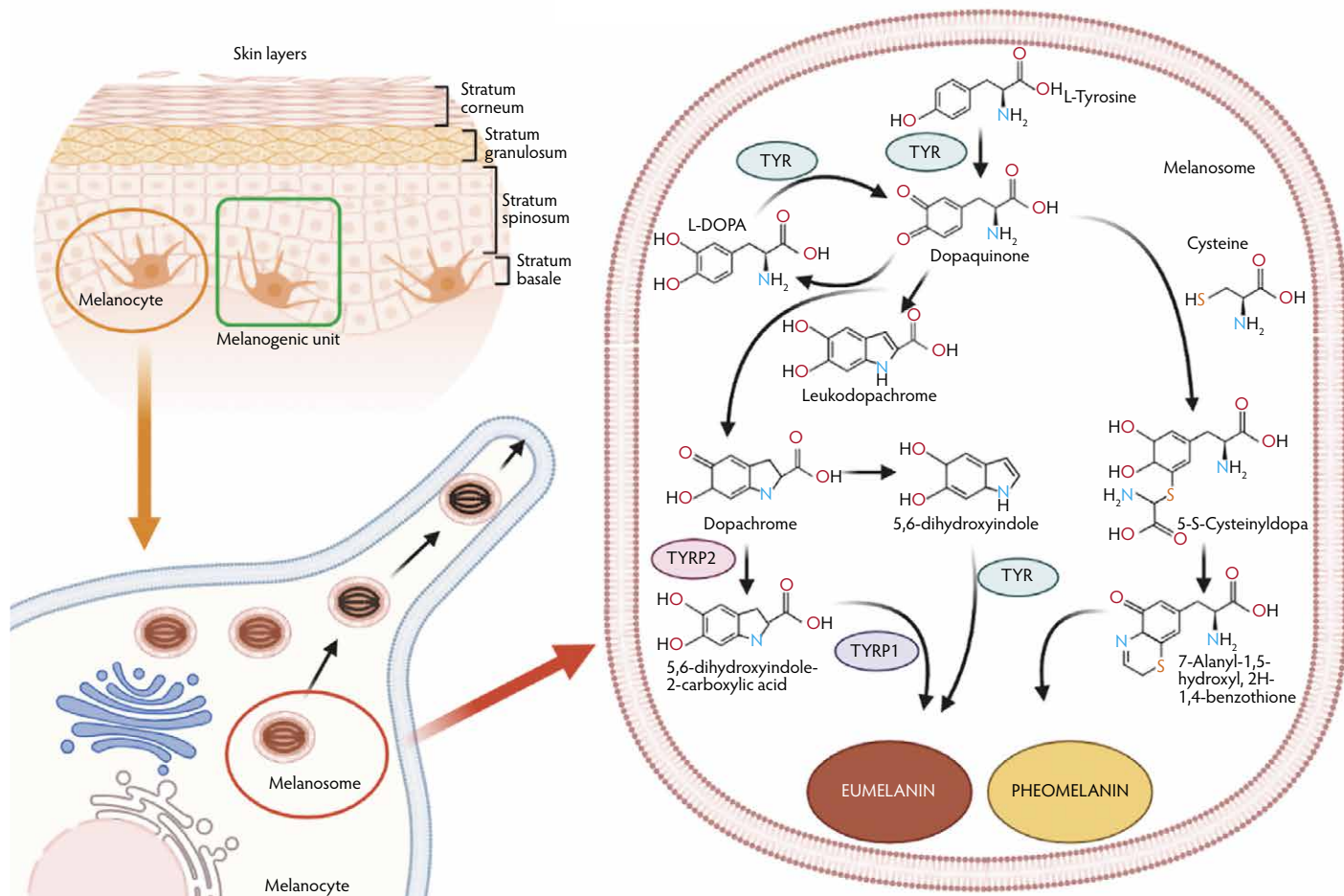


Рис. 1. Меланиновая единица EMU и пути меланогенеза. Изображение меланогенной единицы и синтеза меланина в меланосомах (слева). Схематическое изображение путей биосинтеза эумеланина и феомеланина (справа)^[3]

меланоцитами, и опиоидный β -эндорфин, который может вызывать реакции, подобные зависимости от УФО.

Пигментационная реакция (загар) — это адаптация, которая обеспечивает некоторую отсроченную защиту от дальнейшего повреждения ДНК и канцерогенеза, в то время как опиоидная реакция может быть эволюционной адаптацией, способствующей поиску солнца для предотвращения дефицита витамина D^[6].

Ряд внешних и внутренних факторов контролирует биосинтез меланина и действует через различные внутриклеточные сигнальные пути^[2, 4]. Прежде всего, генетическая регуляция — ключевой фактор транскрипции (MITF) и экспрессии основных меланогенных ферментов, включая TYR, TYRP-1 и TYRP-2. Производство меланина контролируется несколькими ферментами, включая тирозиназу (TYR), тирозингидроксилазу I (TH1) и фенилаланингидроксилазу (PAH) в фазе инициации синтеза меланина.

Связанный с тирозиназой белок 1 (TYRP-1) и связанный с тирозиназой белок 2 (TYRP-2), также называемый допахромтаутомеразой (DCT), действуют на более поздней стадии. TYR представляет собой связанный с мембраной гликопротеин, который играет ключевую роль в этом процессе, поскольку считается ферментом, ограничивающим скорость биосинтеза меланина. Реакция, катализируемая TYR, приводит к превращению L-тирозина в допахинон путём окисления. Допахинон обладает высокой реакционной способностью и может следовать двум цепочкам реакций, из которых происходят эумеланин и феомеланин^[рис. 2].

В коже и эумеланин, и феомеланин образуют сложные гетерополимеры, роль соотношения между эумеланином

и феомеланином всё ещё обсуждается, поскольку многие авторы указывают, что оно остаётся неизменным в различных фототипах кожи и зависит от общего количества меланина. Синтезированный меланин собирается в меланосомы, которые проходят сложный процесс созревания и транспортируются к кератиноцитам по актиновым филаментам вместе с моторными белками.

Процесс меланогенеза контролируется более 150 генами, расположенными в 45 различных локусах 16–20 пар хромосом, и включает несколько сигнальных путей, которые действуют как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях, регулируя основные меланогенные молекулярные механизмы.

К ним относятся факторы транскрипции, ферменты и регуляторные молекулы, продуцируемые меланоцитами и другими клетками кожи, включая кератиноциты, дермальные фибробласты, а также воспалительные и эндокринные клетки. В основном, это гормон, стимулирующий альфа-меланоциты (α -МСГ), и адренокортикотропный гормон (АКТГ), получаемые в результате расщепления проопиомеланокортина (ПОМК) как меланоцитами, так и кератиноцитами.

Кроме того, фактор стволовых клеток (SCF), пептидный эндотелин-1 (ET-1), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и медиаторы воспаления, такие как цитокины, простагландин E2 (PGE2) и оксид азота (NO), в значительной степени регулируют меланогенез. Все эти молекулы работают с активацией нескольких сигнальных путей.

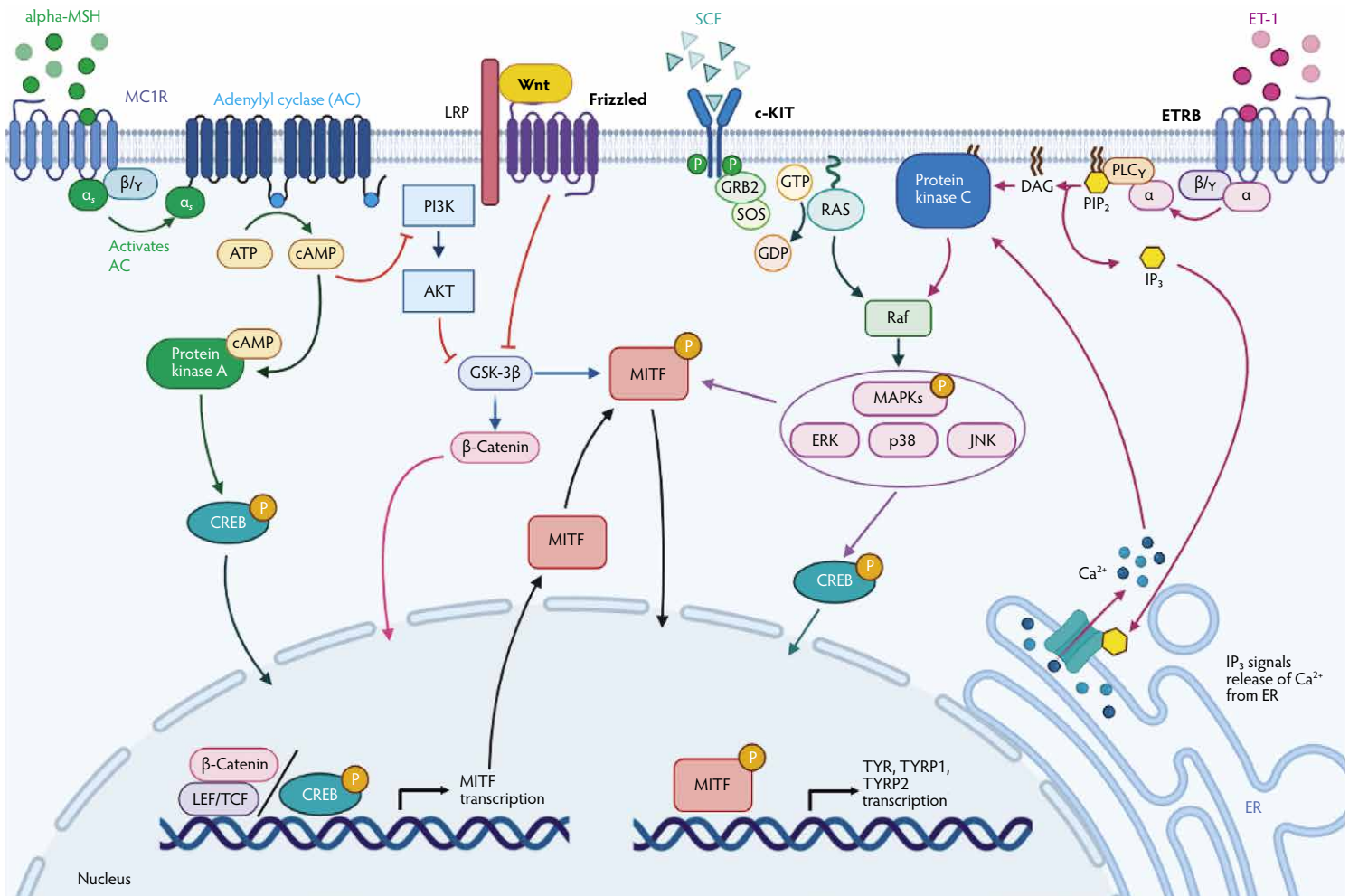


Рис. 2. Основные сигнальные пути, участвующие в регуляции меланогенеза. Стимулирующий гормон α -меланоцитов (α -MSH) связывается с рецептором меланокортина-1 (MC1R), который увеличивает уровни цАМФ, активируя пути PKA и PI3K/AKT. Первый фосфорилирует белок CREB, способствуя транскрипции MITF, последний взаимодействует с путём Wnt/ β -catenin через фосфорилирование GSK-3 β , который, в свою очередь, высвобождает β -catenin, способствуя транскрипции MITF. Фактор стволовых клеток (SCF) связывается с рецептором c-KIT, активируя путь MAPK и фосфорилируя CREB. Пептид эндотелин-1 (ET-1) связывается со своим рецептором ETRB, активируя PKC и стимулируя транскрипцию MITF. MITF фосфорилируется на пост-транскрипционном уровне, что способствует транскрипции меланогенных ферментов^[3]

Эпигенетические факторы также оказывают влияние на процессы меланогенеза. Большое значение в регуляции этого процесса придаётся микроРНК (miRNA). Они представляют собой небольшие одноцепочечные некодирующие РНК длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые контролируют поведение клеток, регулируя экспрессию генов, в основном путём связывания 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) мРНК-мишени.

Выявление биологической функции микроРНК может привести к более широкому пониманию эпигенетической регуляции меланогенеза и причинам его дисрегуляции^{[Рис. 2] [2, 3]}.

Причинами дисфункции меланогенеза считаются изменённая экспрессия генов и активность меланогенных регуляторных факторов. Исследования всё чаще показывают, что на экспрессию генов также влияют несколько эпигенетических событий, включая модификацию хроматина, метилирование ДНК и классы некодирующих РНК, такие как длинные некодирующие РНК.

Клинические проблемы гиперпигментации кожи

Нарушения пигментации кожи (дисхромии) группируют по различным признакам:

- происхождению: врождённые и приобретённые, первичные и вторичные,
- распространённости: локализованные и генерализованные,

- интенсивности окраски: гипер-, гипо- и ахромии.

По площади поражения выделяют генерализованную диффузную, генерализованную сетчатую и ограниченную дисхромии.

При нарушении синтеза только меланина принято использовать термин «меланозы». Различные клинические варианты нарушения меланообразования в сторону усиления окраски кожи называют гипермеланозами. По механизму избыточного образования меланина выделяют меланокитарный тип, обусловленный увеличением числа меланокитарных клеток (меланокитарный гипермеланоз), и меланиновый тип, возникающий при избыточной продукции меланина меланоцитами (меланотический гипермеланоз), часто наблюдаемый при поствоспалительной гиперпигментации.

В практике косметолога наиболее часто встречаются:

- **мелазма (хлоазма) L81.1** — приобретённая симметричная гиперпигментация, чаще всего поражающая область лба, щёк, висков и верхней губы. Наблюдается у женщин и связана с беременностью и использованием оральных контрацептивов. Клинические проявления усугубляются под воздействием солнечных лучей. Может быть эпидермальной, хотя чаще наблюдаются комбинированные эпидермодермальные варианты.

Появление гипермеланоза связано с тем, что на поверхности меланокитарных клеток имеются неклассические рецепторы к эстрогену (GPER) и прогестерону (PAQR7). Выяснилось, что связывание с ними соответствующих гормонов приводит к активации того же молекулярного пути, который

запускается после взаимодействия α -МСК с MC1R, и итоговому увеличению цАМФ.

Этот вторичный мессенджер активирует каскад нижестоящих транскрипционных событий, приводящих к экспрессии генов, необходимых для синтеза меланина. Активация RAQR7 приводила к снижению производства меланина, а GPER — к его росту^[4],

- **поствоспалительная гиперпигментация L81.0** — возникает после перенесённых кожных заболеваний, травм, ожогов, в том числе солнечных, также может появиться в ответ на косметологические воздействия (применение аппаратных методик, пилингов, мезотерапии).

В последнее время наблюдается увеличение числа ятрогенных осложнений после нерационального использования световых и лазерных методик для «лечения» пигментации, что приводит к увеличению площади и глубины поражений вследствие усиления воспаления и утяжеления течения гипермеланоза. Поствоспалительные пигментные изменения часто сохраняются долгое время после стихания воспалительного процесса. Как правило, наблюдается эпидермодермальная или дермальная пигментация.

- **диспигментация, связанная с фотостарением**, — другая меланиновая гиперпигментация (L81.4) или изменения кожи, вызванные хроническим воздействием неионизирующего излучения (L 57).

Участки хронического воздействия ультрафиолета часто характеризуются пятнистой гипер- и гипопигментацией или генерализованной гиперпигментацией. Этот гипермеланоз часто сохраняется спустя годы после прекращения воздействия ультрафиолета. Наряду с гиперпигментацией наблюдаются другие признаки хронического фотоповреждения (гиперкератоз, эластоз, дегидратация, новообразования).

Стратегии местного лечения для снижения пигментации кожи человека

Терапия гипермеланозов всегда проводится комплексно:

- на первом этапе назначаются фотопротекторы и препараты, влияющие на меланогенез и активность ферментных систем, ускоряющих отшелушивание кератиноцитов,
- на втором — применяются световые и лазерные методики (лазерные или IPL-системы). Применение аппаратных методик или агрессивных «срединных» пилингов, сопровождающихся выраженной воспалительной реакцией ткани, в виде монотерапии может привести к усилению пигментации в связи с посттравматической активацией меланоцитов и депонированием меланина в коже, иногда с более глубоким, дермальным расположением пигмента после травмы^[Рис. 3, 4].

Рассмотрим подробнее особенности применения основных топических средств, влияющих на меланогенез.

Гидрохинон — одно из наиболее часто используемых средств лечения гиперпигментации кожи. В Соединённых Штатах он доступен в форме безрецептурных «отбеливающих кремов» с концентрацией 2% и в рецептурных препаратах с концентрацией 1,5–4%. Гидрохинон представляет собой небольшую гидрофильную молекулу (молекулярная масса — 110,1 г/моль), которая эффективно проникает через кожу человека, достигая до 43% кровообращения.

Гидрохинон действует, ингибируя ферментативное окисление тирозина до 4-дигидроксифенилаланина (ДОФА) и подавляя другие метаболические процессы меланоцитов, обуславливая выраженную цитотоксичность, по причине чего в ряде стран Европы и США он запрещён к применению.



Рис. 3. Менеджмент гиперпигментации



Рис. 4. Алгоритм этапной комплексной терапии

Азелаиновая кислота (С9-дикарбоновая кислота, молекулярная масса — 188,22 г/моль) — представляет собой насыщенную дикарбоновую кислоту со средней длиной цепи, которая осветляет кожу. Азелаиновая кислота также обладает противовоспалительным действием и одобрена FDA для лечения вульгарных угрей и розацеа. Это противовоспалительное свойство азелаиновой кислоты может играть большую роль в её эффективности при лечении поствоспалительной гиперпигментации и меланодермии. Было показано, что использование азелаиновой кислоты при меланодермии более эффективно, чем 2% гидрохинон, и эквивалентно 4% гидрохинону^[16, 17, 18].

Транексамовая кислота (ТА) — это антифибринолитическое средство, одобренное FDA для лечения меноррагий и стоматологических процедур у пациентов с гемофилией. В 1979 году было впервые отмечено улучшение меланодермии у пациентов, принимавших транексамовую кислоту. Постулируется, что ТА действует, блокируя превращение плазминогена в плазмин в кератиноцитах. Это может уменьшить свободную арахидоновую кислоту и, следовательно, выработку простагландинов, тем самым снижая меланогенез.

Койевая кислота — хелатирующий агент, впервые идентифицированный как продукт *Aspergillus*. Он действует путём хелатирования меди в активном центре тирозиназы, блокируя превращение тирозина в меланин. Было показано, что койевая кислота эффективна при лечении меланодермии.

Эпигенетическая регуляция меланогенеза **позволяет по-новому взглянуть на тактику терапии и предлагает потенциально новые подходы к нерешённой проблеме** нарушений пигментации кожи, основанные на использовании биокорректоров.

Третиноин и другие ретиноиды — проявляют депигментирующее действие за счёт увеличения кинетики кератиноцитов и уменьшения переноса меланосом в кератиноциты. Ретиноиды используются отдельно или в сочетании с другими методами лечения меланодермии, поствоспалительной гиперпигментации и других нарушений пигментации. Кроме того, третиноин одобрен FDA для лечения фотостарения кожи, и многочисленные исследования показали, что его антивозрастное действие включает нормализацию пигментации в коже с хроническим фотоповреждением.

Обсуждение

Фармакологические средства контроля пигментации кожи имеют важное значение для профилактики рака кожи, фотостарения и эстетических недостатков. Следует отметить, что описанные препараты оказываются недостаточно эффективными либо из-за проблемы проникновения через кожный барьер человека, либо из-за профиля неблагоприятных побочных эффектов, минимальной клинической эффективности, либо из-за нехватки клинических испытаний^[8, 11]. Также для лечения гиперпигментации используются арбутин, феруловая кислота, никотинамид, резорцин, тиамидол, растительные экстракты^[5, 10].

По мнению Дж. МакКизи и соавторов, анализ эффективности этих средств представляет определённые сложности ввиду неоднородности дизайна исследований, небольшого размера выборки и отсутствия долгосрочного наблюдения, что подчёркивает необходимость более масштабных и тщательных испытаний^[5].

Многие препараты для осветления кожи, содержащие гидрохинон, койевую кислоту, арбутин и дезоксиарбутин, токсичны для меланоцитов, тогда как химический пилинг, лазерная и световая терапия равны или уступают местным препаратам, но имеют более высокий риск побочных эффектов^[1, 9, 12, 13].

Одним из перспективных направлений терапии нарушений пигментации кожи считается применение стандартизированных гидролизатов плаценты человека (ГПЧ), которые содержат многочисленные ростовые факторы и другие биологически активные компоненты.

Высокая эффективность препаратов плаценты в лечении дисхромий обусловлена способностью воздействовать на меланогенез путём влияния на экспрессию тирозиназы и тирозиназасвязанных белков 1 и 2 (TRP1 и TRP2). Активными компонентами в данном случае являются сфинголипиды и меланоцитмодулирующие пептиды. Биоактивный сфинголипид (PSL) индуцировал меланогенез в культуре клеток *in vitro* путём активирования тирозиназы, ограничивая скорость меланогенеза.

Экспрессия тирозиназы как на уровне белка, так и на уровне мРНК была выше в обработанных PSL-клетках, что подтверждается вестерн-блоттингом и анализом ОТ-ПЦР, что приводит к репигментации депигментированных очагов или седых волос.

В свою очередь актиномицин D и циклогексимида, ингибиторы транскрипции и трансляции, ингибировали PSL-индуцированную активность тирозиназы и экспрессию её белка, вызывая снижение меланогенеза, что сопровождалось осветлением гиперпигментированных участков.

Активность промотора тирозиназы, связанного с GFP, повышалась в трансфицированных клетках после обработки PSL, как определено с помощью флуоресцентной микроскопии, флуорометрического анализа и вестерн-блоттинга. Эти результаты позволяют предположить, что PSL повышает экспрессию гена тирозиназы на уровне транскрипции посредством активации промотора, демонстрируя усиление меланогенеза и ингибирование PSL-индуцированной активности тирозиназы и экспрессии её белка, соответственно, снижая меланогенез. Кроме того, в экстракте были определены два известных пептида, модулирующих активность меланоцитов: эндотелин-1 (ET-1) и адренокортикотропный гормон (АКТГ). Таким образом, гидролизат плаценты человека выступает в качестве универсального регулятора, нормализуя нарушенные процессы меланинового гомеостаза.

Биокоррекция — это новое направление в регуляции меланогенеза. Влияя на основные механизмы функциональных нарушений, наблюдаемых при гиперпигментации, и регулируя процесс меланогенеза, препарат Cugacsen оказывает воздействие на меланоциты и компоненты внеклеточного матрикса, активируя механизмы саморегуляции и восстанавливая работу сигнальных путей. Препарат эффективен для коррекции дисхромий различного генеза, что отражено в инструкции. Cugacsen вводится в области коррекции классической папульной техникой наноиглой 33–34G один раз в неделю, курсом в 3–5 процедур, аппликационная анестезия не применяется.

Клинический случай

В нашей практике встречаются пациенты, которые после развития ятрогенных осложнений отказываются от проведения комплексного лечения с применением аппаратных технологий.

Пациент, женщина, 52 года, в течение последних 15 лет регулярно посещала косметолога, выполняла рекомендации, применяла фотопротекторы. В анамнезе — периоральный дерматит в 2006 году, ремиссия. Отмечает повышенную чувствительность при использовании косметических средств: «не всё подходит», «бывает раздражение» и «была сильная реакция» при проведении пилинга несколько лет назад (пилингующий агент указать не может). В 2017 году в связи с появлением очагов гиперпигментации на правой скуле и в области нижней челюсти слева специалистом была выполнена процедура фракционного фототермолиза, после которой очаги гипермеланоза стали заметнее, появились чёткие границы участков поражения. Обратилась за консультацией в 2017 году для решения вопроса о дальнейшей тактике терапии (получения «второго мнения»), так как сомневалась в эффективности помощи по месту получения медицинской услуги, которая привела к развитию осложнений, и испытывает доверие к специалисту, который оказал помощь в лечении периорального дерматита^[Foto 1a, b].

Учитывая наличие дерматоза, сопровождающегося выраженной воспалительной реакцией, склонности



Фото 1. А, б — ятрогенные осложнения (усиление очагов гипермеланоза после проведения ФФТ с целью «коррекции» гиперпигментации в 2017 году), **с, d** — результаты терапии препаратом Сигасеп, 2018 год, **е, f** — результаты после нескольких ежегодных курсов препарата Сигасеп, 2021 год

к развитию дерматитов и развитие поствоспалительной гиперпигментации после проведения процедуры фракционного фототермолиза, в 2018 году ей был предложен курс терапии биокорректором Сигасеп, что привело к уменьшению выраженности гипермеланоза^[Фото 1с, d].

Результат терапии удовлетворил пациента, а наблюдаемое повышение эластичности кожи и уменьшение глубины морщин мотивировало его на получение повторных курсов терапии.

За период с 2017 по 2019 год ежегодно проводились курсы гидролизата плаценты человека с целью коррекции возрастных изменений и дважды в год — курсы ботулинотерапии с целью коррекции гиперкинетических морщин. Другое лечение не проводилось. В 2020 году на приём не обращалась в связи с пандемией. Обратилась в октябре 2021 года для проведения ботулинотерапии. При осмотре наблюдается полный регресс очагов дер-

мальной гиперпигментации, что подтверждают имеющиеся в литературе данные о модулирующем влиянии плацентарных препаратов на меланогенез^[Фото 1е, f].

Заключение

Преимуществом биокорректора Сигасеп является наличие регуляторных компонентов натурального происхождения с высокой биологической совместимостью, что приводит к нормализации меланогенеза.

Ликвидируя дефицит биоконпонентов, препарат устраняет имеющиеся нарушения, что является пусковым моментом в последующем развитии цепи физиологических реакций. Это сопровождается уменьшением выраженности или регрессом очагов гиперпигментации.

Препарат может эффективно использоваться у пациентов с различными формами дисхромий. ●



Список литературы доступен по QR-коду