

Профилактика фотоповреждений кожи

ИЛАНА КАРИМОВА, д.м.н.,
профессор кафедры кожных и
венерических болезней МГМСУ,
директор отдела по науке
Медицинской Корпорации RHANA
Москва

Профилактика фотоповреждений — одна из острых тем современного здравоохранения. Идет поиск новых средств, которые могли бы не только поглощать и отражать УФ-излучение, но и усиливать восстановительные процессы в коже. В этом году на российском рынке появился фотопротектор на основе экстракта тропического папоротника *Polypodium leucotomos*. Какие свойства этого растения привлекли внимание ученых? На какие звенья патогенеза фотостарения кожи оно способно влиять?

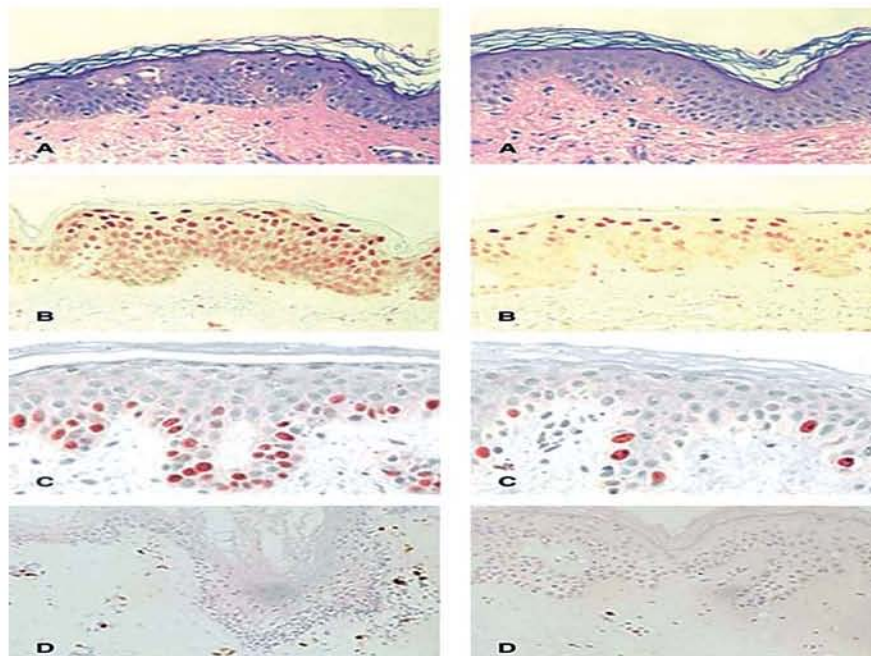


Ультрафиолетовое излучение вызывает многоплановые нарушения кожи и подлежащих слоев, является одной из основных причин преждевременного старения,

иммуносупрессии и канцерогенеза (табл. 1). Защита от его повреждающего действия может быть достигнута путем использования солнцезащитных средств или системно вводимых

соединений, либо их комбинации, что является более предпочтительным.

В настоящей статье речь пойдет о новом поколении фотопротекторов, активным веществом



а **б**
Рис. 1. Результаты гистологического исследования парных образцов биопсий кожи: а (левая колонка) — образец подвергнут только воздействию УФ-излучения, б (правая колонка) — образец подвергнут воздействию УФ-излучения и обработан *P. leucotomos*.

На образце, обработанном *P. leucotomos*, наблюдаются: уменьшение количества клеток, пострадавших от солнечного ожога, увеличение клеточной организации, микровезикуляция и вакуолизация (А); уменьшение количества цикlobутан-пиримидиновых димеров (В); уменьшение эпидермальной пролиферации (С); уменьшение инфильтрации тучных клеток кожи (D).

которых является экстракт тропического папоротника *Polypodium leucotomos*. В отличие от ставших традиционными солнцезащитных ингредиентов, он обладает двумя механизмами, обеспечивающими фотозащиту организма: а) поглощением УФ-излучения, б) восстановлением тканей после УФ-воздействия. Противостояние *P. leucotomos* вредному действию ультрафиолета обусловлено его антиоксидантными, противовоспалительными, иммунорегулирующими и защитными свойствами. Важным преимуществом является возможность его включения в состав препаратов как для наружного нанесения, так и для приема внутрь (перорально), что обеспечивает их синергичное использование. Далее рассмотрим механизмы, обеспечивающие фотоиммуно-

защитные эффекты *P. leucotomos*.

Направленная антиоксидантная активность

Основными компонентами экстракта *P. leucotomos* являются моносахариды (преимущественно фруктоза и глюкоза); хинная, шикимовая, глюкуроновая и яблочная кислоты и не флавоноидные фенольные соединения с доказанной антиоксидантной активностью, особенно гидроксикоричные кислоты — кофейная и феруловая. Эти соединения предотвращают опосредованное УФ-излучением перекисное окисление липидов. Кофейная и феруловая кислоты естественно конъюгированы с моносахаридным фрагментом этого экстракта,

что обеспечивает им дополнительную стабильность. Эти кислоты эффективны в защите кожи от УФВ-индуцированной эритемы (A. Saija и соавт., 2000).

P. leucotomos может подвергать распаду активные формы кислорода (АФК), в том числе супероксид-анион, образующиеся под воздействием УФ-излучения, предотвращая негативные эффекты локального накопления АФК (F. Garcia и соавт., 2006). (АФК являются главной причиной фотостарения и различных заболеваний, включая рак, болезни сердца и аутоиммунные нарушения.)

Стоит упомянуть эксперимент, в котором *P. leucotomos* перорально вводили мышам, затем животных подвергали воздействию УФ-излучения (M. Mulero и соавт., 2004). Исследование крови и кожи мышей показало, что этот препарат понижает концентрацию окисленного глутатиона и повышает активность одного из основных антиоксидантных ферментов — каталазы, что предполагает положительный системный эффект, в том числе в коже.

Подавление фотоизомеризации и фоторазложения транс-урокианиновой кислоты (транс-УКК)

В организме в результате метаболизма гистидина как побочный продукт образуется транс-урокианиновая кислота (транс-УКК), которая обладает фотозащитными и антиоксидантными свойствами. Она поглощает фотоны УФ-излучения, препятствуя его повреждающему действию на другие структуры. Этот процесс сопровождается фотоизомеризацией транс-УКК в цис-УКК с последующим ее фоторазложением. Было показано (R. Capote и соавт., 2006),

что в присутствии H_2O_2 *P. leucotomos* способен подавлять этот процесс, причем его действие носит дозозависимый характер.

Иммунорегуляторный эффект

В результате окислительного расщепления транс-УКК под воздействием УФ-излучения образуются окислительные метаболиты, которые участвуют в подавлении иммунитета кожи. В исследованиях (А. Kammeuer и соавт., 2001; R. Kopaka, 2001 и др.) было установлено, что *P. leucotomos* предотвращает образование метаболитов — свойство, которое значительно отличает его от традиционно применяемых фотопротекторов. Последние, как правило, содержат диоксид титана TiO_2 , который, с одной стороны, отражает УФ-лучи, но с другой — является катализатором окислительного расщепления транс-УКК.

Иммунорегуляторный эффект *P. leucotomos* и других экстрактов папоротников был детально охарактеризован в ряде исследований (М.А. Middelkamp-Hur и соавт., 2004 и др.). Было установлено, что *P. leucotomos* уменьшает воспаление посредством модуляции Th1/Th2 ответов (Т-хелперов — Т-лимфоцитов, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа). Экстракт *P. leucotomos* блокирует деградацию клеток Лангерганса — основную причину подавления иммунитета, вызванную УФ-излучением. Он не только предотвращает истощение этих клеток, но также устраняет зависимость от ультрафиолета изменения в их морфологии. Аналогичные результаты были получены в эксперименте (Н. de la Fuente, 2005) с использованием дендритных клеток крови, облученных в установке, имитирующей солнечное излучение. *P. leucotomos* подавлял их апоптоз и восстанавливал секре-

цию ими противовоспалительных цитокинов.

Фотозащитное действие на ДНК клеток кожи

При пероральном приеме препарат *P. leucotomos* подавляет повреждение ДНК и мутагенез. В опытах с моделированием на мышах (Е. Zattra и соавт., 2007), а также в клиническом исследовании, проводившемся с участием здоровых добровольцев (М.А. Middelkamp-Hur и соавт., 2004), *P. leucotomos* предотвращал накопление образующихся в результате воздействия УФ-излучения дефектов ДНК клеток кожи (циклобутан-пиримидиновых димеров), что может быть связано с улучшением ее репарации, возможно, из-за уменьшения окислительного повреждения. Еще одно клиническое исследование (А. Villa и соавт., 2009) с небольшим объемом выборки показало, что *P. leucotomos* уменьшает зависимость от УФА

Таблица 1. Негативные эффекты воздействия УФ-излучения на кожу

Причины развития кожных нарушений	Посредник	Краткосрочные эффекты	Долгосрочные эффекты
Образование свободных радикалов	АФК, АФА		Фотостарение, рак, иммуносупрессия
Образование прочих вредных метаболитов	Фотоизомеризация УКК, третичный фотораспад		Фотостарение, иммуносупрессия
Воспаление	Гибель клеток, апоптоз	Эритема, вызванная солнечным ожогом, боль, зуд	Фотостарение, рак
Повреждение ДНК	Пиримидиновые димеры (в основном тимин-тимин) и пиримидин-пиримидон		Онкогенез, рак
Иммуносупрессия	Истощение эКЛ	Восприимчивость к инфекции	Хронические воспалительные заболевания, рак

Примечания: АФК — активные формы кислорода;
АФА — активные формы азота;
УКК — урुकаниновая кислота;
эКЛ — эпидермальные клетки Лангерганса.



Экстракт тропического папоротника *P. leucotomos* выступает в роли активного вещества фотопротекторов нового поколения.

повреждения митохондриальной ДНК.

Противовоспалительное действие

В ряде исследований *P. leucotomos* предотвращал возникновение солнечного ожога и эритемы

новых заболеваний. Его противовоспалительный эффект можно объяснить способностью подавлять экспрессию провоспалительных молекул и маркеров. Это согласуется с его способностью блокировать активацию провоспалительных ядерных транскрипционных факторов (AP-1

фермента циклооксигеназы-2 (COX-2), тем самым ослабляет симптомы воспаления и боль.

P. leucotomos препятствует развитию местной воспалительной реакции, ингибируя апоптоз и гибель клеток кожи, например фибробластов и кератиноцитов.

Предотвращение деградации межклеточного матрикса в процессе старения и другие эффекты на уровне клеток кожи

Экстракт *P. leucotomos* обладает выраженным антивозрастным действием на кожу: способствует выживанию фибробластов, защищая их структуру от окислительного стресса. Дополнительные эффекты, предотвращающие старение кожи, включают подавление экспрессии и активации нескольких матричных металлопротеиназ и повышение экспрессии эндогенного ингибитора и тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP). Важна его способность стимулировать синтез эластина, коллагена, активность трансформирующего фактора роста (TGF-β), подав-

По данным исследований, экстракт тропического папоротника *Polypodium leucotomos* обладает двумя механизмами, обеспечивающими фотозащиту организма: поглощением УФ-излучения и восстановлением тканей после УФ-воздействия. Его противостояние влиянию ультрафиолета обусловлено антиоксидантными, противовоспалительными, иммунорегулирующими и защитными свойствами. Важным преимуществом является возможность включения *P. leucotomos* в состав препаратов как для наружного нанесения, так и для приема внутрь, что обеспечивает их синергичное использование.

на облученной УФ коже человека, а также при ПУВА-терапии, которая часто применяется для лечения псориаза, витилиго и других воспалительных кож-

и NF-kB), вызываемую УФ-излучением (A. Janczyk, 2007). Важно отметить, что экстракт папоротника подавляет спровоцированную УФ-излучением экспрессию

ляемые в результате фотостарения, способность предотвращать повреждение клеточных мембран (N. Philips, 2009).

Противоопухолевая активность

В нескольких исследованиях (например, E. Zattra и соавт., 2009) зарегистрированы противоопухолевые свойства экстрактов разных папоротников, что связано, с одной стороны, с блокировкой АФК и их эффектов, а с другой — с антимутагенными свойствами. Кроме того, *P. leucotomos* инициирует активацию онкосупрессора p53. Наконец, интересно отметить, что его применение дополняет действие аскорбата, направленное на ограничение роста клеток меланомы (N. Philips, 2009).

Выводы

Позитивные эффекты экстракта *P. leucotomos* в составе фотозащитного комплекса: предупреждение и лечение заболеваний кожи, вызванных УФ-излучением, — подтверждены целым рядом фармакологических и клинических испытаний. В исследованиях были показаны три основных механизма его действия: прямая антиоксидантная активность, ингибирование фотоизомеризации и фоторазложения транс-УКК, иммуномодуляция. Эти эффекты позволяют использовать экстракт *P. leucotomos* как эффективное и безопасное фотопротекторное средство. Сочетание двух способов применения — местного и перорального — обеспечивает профилактику повреждений, вызываемых УФ-излучением, и защиту организма от его действия, способствует выздо-

ровлению и регенерации кожи после избыточной инсоляции.

Регенерирующие свойства экстракта *P. leucotomos* свидетельствуют в пользу его применения для профилактики старения и онкогенеза кожи.

Большая часть положительных эффектов *P. leucotomos* в составе наружных и пероральных фотозащитных средств связана с его антиоксидантной активностью и способностью связывать АФК. Такие его свойства, как предотвращение апоптоза и блокировка ошибочных перестроек внеклеточного матрикса, происходящих при окислительном повреждении, подтверждают возможность использования этого экстракта не только для ухода за кожей, но и в качестве системного средства с антиоксидантной активностью.

KI

Таблица 2. Полезные эффекты *Polypodium leucotomos*

«Мишени» <i>P. leucotomos</i>	Молекулярные эффекты	Краткосрочные эффекты	Долгосрочные эффекты
Образование свободных радикалов	Подавление образования АФК		Ослабление процессов фотостарения Профилактика онкогенеза
Образование других вредных метаболитов	Подавление фотоизомеризации и фоторазложения транс-уроканиновой кислоты		(Прогнозируется) Поддержка иммунитета кожи Профилактика онкогенеза
Воспаление	Замедление апоптоза	Уменьшает эритему, солнечный ожог*	Ослабление процессов фотостарения Профилактика онкогенеза
Повреждение ДНК клеток кожи	Уменьшение образования пиримидиновых димеров	Уменьшает SOS-ответ	(Прогнозируется) Подавление онкогенеза
Подавление иммунитета	Предотвращение истощения эКЛ	(Прогнозируется) Уменьшает частоту случаев повторных инфекций	(Прогнозируется) Подавление хронического воспаления Профилактика онкогенеза

Примечания: * — пероральное введение *P. leucotomos* (1,080 мг) повышает устойчивость кожи к воздействию солнечного света с фактором 2,81;
АФК — активные формы кислорода;
УКК — уруканиновая кислота;
SOS-ответ: депрессия нескольких генов, кодирующих белки репарации ДНК;
эКЛ — эпидермальные клетки Лангерганса.