

Фотоканцерогенез и профилактика рака кожи

Е.С. Снарская

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. В.А. Молочков) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Автор рассматривает вопросы УФ-излучения и молекулярные механизмы его воздействия на кожу, которые являются определяющими в процессе развития опухолей кожи. В качестве первичной профилактики большое значение имеют топические средства для фотозащиты кожи. Представлена новая гамма солнцезащитных средств «Барьесан», способных обеспечить полноценную защиту ДНК клеток, даже у пациентов с ослабленной атопичной кожей благодаря трем ингредиентам, работающим в синергии.

Ключевые слова: *УФ-излучение, фотоканцерогенез, дерматогелиоз, мутации ДНК, меланин, клеточная пролиферация, первичная профилактика рака*

PHOTOCARCINOGENESIS AND PREVENTION OF SKIN CANCER

E.S.Snarskaya

The problems of UV radiation and molecular mechanisms of its effects on the skin, determining the development of skin tumors, are discussed. Topical means for photoprotection of the skin are essential for primary prevention. Bariesun, a new series of solar protective means, is presented. Due to synergically working three ingredients, it protects the cellular DNA even in patients with weak atopic skin.

Key words: *UV radiation, photocarcinogenesis, dermatoheliosis, DNA mutations, melanin, cell proliferation, primary prevention of skin cancer, atopic skin, Bariesun solar protective means*

УФ-излучение является одним из общепризнанных мировой наукой факторов, оказывающих многостороннее воздействие на кожу как на клеточно-биологическом, так и на молекулярном уровне. УФ-излучение способно инициировать развитие фотодерматозов и провоцировать развитие пре- и неопластических процессов в коже человека [1]. Кроме того, под влиянием длительного УФ-излучения в различных слоях кожи происходит целый комплекс биологических инволютивных процессов — фотостарение (ФС), клинической манифестацией которого является дерматогелиоз (*син.* солнечная геродермия) [2, 3].

Степень выраженности клинических проявлений ФС обусловлена кумулятивным эффектом УФ-лучей, полученных в течение жизни, и типом светочувствительности кожи человека, причем почти 50% поврежденных накоплено уже к 18 годам [3—5]. По чувствительности к УФ-лучам различают шесть конституциональных фототипов кожи (по шкале Фицпатрика) [2].

Процессу ФС кожи с высоким риском развития новообразований наиболее подвержены люди с I, II (меланодефицитным) и III (меланокомпетентным) типами конституциональной чувствительности [2].

Результаты молекулярных исследований последних лет существенно продвинули понимание патогенеза многих фотодерматозов, позволили уточнить их диагностические и прогностические критерии, что дало возможность разработать эффективные профилактические мероприятия.

Особый интерес представляют изучение особенностей функционирования клеток кожи в условиях индуцированного УФ ФС кожи, значительно опе-

режающего физиологическое, и понимание механизмов развития патологических процессов, которые с ним ассоциированы, в частности развитие и прогрессирование эпителиальных новообразований кожи. Эта патология занимает одно из ведущих мест среди новообразований и в последнее десятилетие имеет тенденцию к ежегодному росту показателей заболеваемости в Российской Федерации [6].

К острым воздействиям УФ на молекулярном уровне относят прежде всего прямое оксидативное повреждение ДНК и мутации в ключевых генах, что при недостаточном противодействии вторичных защитных механизмов приводит к трансформации и клональной пролиферации кератиноцитов, а в итоге клинически манифестирует в виде формирования плоскоклеточных и базально-клеточных карцином [7]. Ароматическое кольцо основания ДНК подвергается непосредственной прямой атаке УФ, при котором поражаются прежде всего пиримидиновые основания (тимин и цитозин) в виде трансверсий, в результате которых появляются так называемые горячие точки (*hot spots*) — индуцированные УФ повреждения и мутации ДНК [4].

Интересным является тот факт, что УФ спектра А (УФА; диапазон 320—400 нм) в отличие от спектра В (УФВ; диапазон 280—320 нм) не поглощается непосредственно основаниями ДНК, а вступает в реакцию предпочтительно с другими эндогенными фотосенсибилизаторами, что в итоге через фотооксидацию приводит к значительным повреждениям ДНК. При этом в клетках образуются реактивные виды кислорода (синглетный), супероксидные и гидроксильные радикалы, перекись водорода [7]. Помимо ДНК окси-

Сведения об авторе:

Снарская Е. С. — д-р мед. наук, проф. (snarskaya-dok@mail.ru).

дательной атаке подвергаются белки и клеточные мембраны, происходят процессы перекисидации липидов и перекрестных связей между белками.

Защитные изменения на молекулярном уровне включают прежде всего остановку цикла клеточного роста, репарацию ДНК или апоптоз посредством активации р53, а клинически стимулируется утолщение эпидермиса (за счет акантоза), в результате чего формируется так называемая световая мозоль и усиливается пигментация за счет меланогенеза различной степени интенсивности. Меланин поглощает УФ-лучи и частично видимый свет, действуя как улавливатель свободных радикалов. Сразу после воздействия УФА/УФВ возникает немедленная, быстро обратимая пигментация в результате фотооксидации предшественников меланина. Стойкая поздняя пигментация способна сохраняться до нескольких недель, развивается через 24—72 ч и является следствием стимуляции меланоцитов в базальном слое эпидермиса. Один меланоцит снабжает пигментом около 36 кератиноцитов (эпидермальная меланиновая единица), который впоследствии располагается над ядром в форме полумесяца, закрывая его наподобие «козырька». Меланин может быть в двух формах: устойчивой и неустойчивой. Так, эумеланин является стабильной формой пигмента и отвечает за темно-коричневую пигментацию. Эта форма присуща всем меланопротекторным типам по шкале Фицпатрика. Феомеланин является нестабильной формой меланина, содержит серу и не обеспечивает эффективной длительной защиты против УФ-излучения. Именно этой формой пигмента обладают светлокотье, так называемые меланодефицитные типы (1-й и 2-й) по шкале Фицпатрика. Более того, индуцируемые УФ продукты распада феомеланина дают фототоксический и канцерогенный эффект.

Получены данные, свидетельствующие, что ежедневная, даже 5-минутная, инсоляция поддерживает стабильно высокий уровень матричных металлопротеиназ (ММП) при отсутствии других признаков остро го фотоповреждения [8]. Можно предположить, что именно этот механизм может лежать в основе ФС и прогрессирующей индукции протоонкогенов в коже [8]. Известно, что УФ-излучение стимулирует продукцию ММП, представляющих собой семейство протеолитических ферментов, которые разрушают коллаген, эластин и другие белки соединительной ткани, участвующие в репаративных процессах кожи в норме и при различных патологических процессах. Клетки кожи синтезируют различные типы ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМР). Так, ММП-1 (коллагеназа-1) синтезируется фибробластами, кератиноцитами и макрофагами кожи, ММП-9 (желатиназа) — преимущественно кератиноцитами. Основными субстратами для ММП-1 является коллаген 1-го и 2-го типов дермы, для ММП-9 — ламинин базальной мембраны.

Ранее мы выявили, что опухолевые клетки базально-клеточного и метатипического рака активно продуцируют ММП-1 и ММП-9, а интенсивная экспрессия отмечается не только в опухолевых комплексах, но и за их пределами в строме опухоли [9, 10].

Обсуждая методы первичной профилактики рака кожи, в первую очередь стоит иметь ввиду, что УФ-излучение вездесуще и есть в любое время суток, а его интенсивность зависит от сезона, времени дня, высоты над уровнем моря, широты, местоположения и т. д. Степень восприимчивости к УФ различна и определяется фототипом человека. Одним из ключевых профилактических мероприятий является правильное, регулярное применение фотозащитных средств с учетом фототипа человека с самых ранних лет [5, 11, 12]. Настоятельно рекомендуется контролировать время пребывания под прямыми солнечными лучами, прежде всего в период наиболее высокого солнцестояния между 11 и 16 ч. Кроме того, нужно иметь ввиду, что интенсивность УФ-излучения увеличивается на 50% в безоблачные дни, на 4% при подъеме в гору на каждые 400 м, за счет доли отраженного УФ от снега на 80%, от песка на 20%, от воды на 5%, от травы на 3% [13]. В 1987 г. Общество онкологов (США) предложило критерии для протекции кожи людей от вредного влияния УФ-излучения в зависимости от фототипа, на основании чего разработаны препараты для наружного применения, которые содержат так называемый SPF-фактор (Sun Protection Factor), измеряемый по шкале от 0 до 50 (+) [2]. Для каждого фототипа предусмотрена своя степень защиты, выраженная в SPF-единицах.

Стандартные индексы, информирующие об эффективности солнцезащитного препарата против общего излучения:

(UVA + UVB) — **SPF-индекс** (SPF = Sun Protection Factor — солнцезащитный фактор), UVA-излучения — **PPD-индекс (или измерение)** (PPD = Persistent Pigmentation Darkening — устойчивая темная пигментация).

Многие люди мечтают о шоколадном цвете кожи в любое время года, причем многие из них даже не знают о возможности использования современных солнцезащитных средств, рассматривая солнечные ожоги как временные неприятности. Неконтролируемое посещение соляриев, частая смена климатических зон на более тропические, отсутствие культуры применения фотопротекторов могут привести к катастрофическим последствиям и даже стоить жизни. Сегодня врачи-дерматологи, дерматоонкологи и дерматокосметологи обладают широким спектром терапевтических возможностей для максимального предотвращения развития и лечения дерматогелиоза, а следовательно, профилактики роста злокачественных новообразований кожи [12].

Дерматологи и дерматокосметологи должны информировать пациентов об опасности УФ-излучения для кожи и рекомендовать адекватные методы защиты на протяжении всей жизни. Особую проблему представляют уход и защита от УФ атопичной и чувствительной детской кожи, которая, как известно, отличается низкими компенсаторными возможностями, при этом она весьма требовательна и высокочувствительна к различным раздражителям.

Современные препараты, предназначенные для защиты от солнечной агрессии, должны соответствовать строгим критериям, обеспечивать эффек-

тивную защиту и комфортное применение. Всем современным требованиям отвечает инновационная линия фотозащитных средств «Барьесан», разработанная компанией "Uriage" (Франция). Новая гамма солнцезащитных средств для детей и взрослых способна осуществлять эффективную фотозащиту благодаря эксклюзивным защитным свойствам нового фильтрующего комплекса, состоящего из фильтров, которые подобраны в оптимально минимальной концентрации и соотношении. Комплекс отличается доказанной переносимостью, действуя в синергии, обеспечивает высокий уровень защиты от УФА и УФВ при доказанной фотостабильности всех препаратов серии.

В состав препаратов входят только три фильтра, известные своей исключительной переносимостью:

— тиносорб М, способный обеспечить защиту от УФА- и УФВ-лучей;

— BMDM (УФА-фильтр) Butylmethoxydibenzoylmethane;

— октилтриазон (УФВ-фильтр).

Активными компонентами препаратов являются прежде всего — уникальный органоминеральный комплекс, обеспечивающий сбалансированную полноценную защиту от А- и В-лучей УФ-спектра; эксклюзивный «коктейль для выживания» клеток в условиях окислительного стресса — аквапонжины, обеспечивающие интенсивную гидратацию; термальная вода «Урьяж», усиливающая проникающую способность витамина С в клетки; стабилизированный витамин С и витамин Е, которые гарантируют мощную и длительную защиту клеток от свободных радикалов. Препараты солнечной гаммы отличаются высокой устойчивостью благодаря композиции «вода в масле», а также надежной фотостабильностью. Кроме того, препараты не содержат октокрилена, ароматизаторов и парабенов, свободны от химических фильтров и консервантов, что позволяет применять их прежде всего у людей с чувствительной атопичной кожей, детей, при профилактике обострений фотодерматозов, фоточувствительных дерматозов, у пациентов с предопухоловой и опухолевой патологией кожи. Солнечная гамма представлена следующими линиями: для экстремальной защиты с (SPF 50+), высокой степени защиты с (SPF 30), для детей с (SPF 50+) и для ухода за кожей после интенсивной инсоляции. В линию для экстремальной защиты входят два варианта — молочко и крем, а также 100% минеральный солнцезащитный крем — для людей, кожа которых не переносит наличие химических фильтров, для страдающих аллергодерматозами, для детей и беременных женщин; солнцезащитный крем для экстремальной защиты идеален для экстремальных условий инсоляции, при наличии фотосенсибилизации, профилактике фотодерматозов и в качестве базового ухода для людей I—II фототипов. Удачно дополняет солнечную серию стик экстра для экстремальной защиты уязвимых зон, в его состав входят также масло ши, пчелиный воск. Стик широкий и компактный, не ломается и не плавится на солнце, предназначен для особо уязвимых зон: носа, ушных раковин, скуловых областей, а также для бережного фрагментарного нанесения на рубцы и

пигментные пятна. Линию для высокой защиты дополняют препараты, предназначенные для атопичной чувствительной кожи, которая не переносит химические фильтры, ароматизаторы и консерванты; среди этих препаратов экстралегкий спрей для чувствительной кожи SPF 50+ UVA/UVB. Спрей имеет невидимую легкую текстуру, свободен от парабенов, спиртов и ароматизаторов, рекомендуется для регулярного применения у детей с фото- и аллергодерматозами уже с 4-летнего возраста. Ультралегкие крем SPF 50+, лосьон и спрей SPF 50+, подходит для всей семьи, рекомендуются для нормальной и чувствительной кожи лица и тела в первые дни солнечной экспозиции для обеспечения надежной радикальной фотопротекции. Серия также обогащена солнцезащитным стиком для чувствительной кожи губ SPF 30. Для чувствительной кожи III—IV фототипов или для уже загорелой кожи лица и тела предусмотрен легкий спрей с SPF 30.

Линия «Барьесан» дополнена препаратами для ухода за кожей после инсоляции — успокаивающим спреем и восстанавливающим бальзамом, которые содержат 30% термальной воды «Урьяж». Успокаивающий спрей содержит также фитостеролы, масло карите, аквапонжины, стеарил глициретинат, антиоксиданты. Спрей мгновенно успокаивает перегретую на солнце кожу, эффективно восстанавливает на длительный срок гидратацию, возвращает эластичность и продлевает эффект загара. Рекомендуется для всех типов кожи и при легких солнечных ожогах, фотодерматозах. Восстанавливающий бальзам содержит 18b-глицирретиную кислоту, аквапонжины, глицерин, масло карите и антиоксиданты и рекомендован для сухой и чувствительной кожи детей и взрослых.

Серию удачно дополняют тональные крема с SPF 50+, которые могут применяться в зонах покраснения, пигментных образований, витилиго и в послеоперационных зонах.

Применение солнечной гаммы Барьесан ("Uriage"), оказывают эксклюзивное тройное действие, является эффективным, безопасным и комфортным, гарантирует полную защиту даже высокочувствительной детской и атопичной кожи от всех видов солнечной агрессии (полностью перекрыт весь спектр УФА и УФВ), что минимизирует риск развития фотосенсибилизации, дерматогелиоза и неопластических процессов.

Искусственные солнечные лучи (солярий) можно использовать лицам с III—V типами конституциональной фоточувствительности кожи после предварительной консультации дерматолога и под его контролем. Необходимо точно рассчитывать дозу и кратность воздействия искусственных УФ-лучей в зависимости от фототипа и обязательно использовать препараты для фотопротекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канцерогенез. *Заридзе Д.Г.*, ред. М.: Научный мир; 2000: 15—8.
2. *Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д.* Дерматология по Томасу Фицпатрику: Атлас-справочник. М.: Практика; 2007: 286—8, 318—27.

3. Молочков В.А., Шабалин В.Н., Кряжева С.С. и др. Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МОНИКИ; 2005: 24—35.
4. Беркинз К. (Berking K.) Дерматолог-2012 (русскоязычная версия журнала Hautarzt Springer Medizin Verlag). 2007; 58(5): 398—405.
5. Чайковская Е., Губанова Е. Фотостарение и биологическое старение кожи. Русское изд. «Нувель Эстетик». 2003; 4: 44—50.
6. Огрызко Е.В., Иванова М.А., Волгин В.Н., Ялхороева Р.М. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости новообразованиями кожи в Российской Федерации в 2000-2006 гг. Российский журнал кожных и венерических болезней 2008; 6: 4—8.
7. Melnikova V.O., Ananthaswamy H.N. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. Mutat. Res. 2005; 571(1—2): 91—106.
8. Cerimele D., Celleno L., Serii F. Physiological changes in ageing skin. Br. J. Dermatol. 1990; 122(Suppl. 35): 13—20.
9. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М.: Медицина; 2003.
10. Снарская Е.С. Иммунологические аспекты патогенеза, дифференциальной диагностики и иммунотерапии язвенной разновидности базально-клеточного и метатипического рака кожи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
11. Ньюсам П.Р., Ромей М.Л., Сегьюти М., Стенсон С., Джассейн В. Transition Optical. Вестник оптометрии. 2007; 3—4: 2—12.
12. Treatment of Skin Disease. Lebowohl M.G. et al., eds. Mosby; 2003: 16, 78.
13. Mauriello J.A. Jr., Napolitano J., McLean I. Actinic keratosis and dysplasia of the conjunctiva: a clinicopathological study of 45 cases. Can. J. Ophthalmol. 1995; 30(6): 312—6.

Поступила 13.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.5-006.81-076.5-078.33

Повышение содержания ферментов, метаболизирующих стероиды, в эпидермисе у больных меланоцитарными новообразованиями кожи

А.С. Малышев, Т.Г. Рукша, В.И. Прохоренков

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Функционирование кожи как органа нейроиммуноэндокринной системы при развитии новообразований кожи изучено недостаточно хорошо. Однако способность многих локально синтезируемых регуляторов, в частности стероидных гормонов, изменять интенсивность пролиферации клеток кожи позволяет предположить их роль в развитии патологических процессов в коже. В данном исследовании были определены изменения способности кератиноцитов эпидермиса к продукции стероидных гормонов при меланоцитарных новообразованиях кожи, что может быть связано с развитием данных заболеваний и способствовать формированию новых терапевтических подходов при данных заболеваниях.

Ключевые слова: невусы, меланома, стероидогенез, цитохром P450scс, 21-гидроксилаза, 3β-гидроксистероиддегидрогеназа

HIGH LEVELS OF STEROID-METABOLIZING ENZYMES IN THE EPIDERMIS OF PATIENTS WITH MELANOCYTIC TUMORS OF THE SKIN

A.S. Malyshev, T.G. Ruksha, V.I. Prokhorenkov

The functioning of the skin as a neuroimmunoendocrine system organ during development of skin tumors received insufficient attention. Many locally produced regulators, for example steroid hormones, modify the intensity of skin cell proliferation. This fact suggests their involvement in the development of pathological processes in the skin. Changes in the epidermal keratinocyte production of steroid hormones in melanocytic tumors of the skin have been evaluated. These changes can be caused by development of these abnormalities. In addition, they suggest the formation of new therapeutic approaches in these diseases.

Key words: nevuses, melanoma, steroidogenesis, cytochrome P450scс, 21-hydroxylase, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase

В результате многочисленных исследований последнего десятилетия определено, что в коже синтезируется большой комплекс нейроэндокринных медиаторов (в том числе адренкортикотропный гормон, пролактин, α-меланоцитстимулирующий гормон, тиреотропный гор-

мон), выявляются рецепторы к гормонам и нейротрансмиттерам [1—3]. Недавние исследования в области нейроэндокринологии кожи показали, что кожа, в частности, волосяные фолликулы, функционируют по типу систем гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, гипота-

Сведения об авторах:

Малышев А.С. — ассистент (a.malishev@mail.ru); Рукша Т.Г. — д-р мед. наук; Прохоренков В.И. — д-р мед. наук, проф.