

КОСМЕТОЛОГИЯ

© КРУГЛОВА Л.С., ИКОННИКОВА Е.В., 2017

УДК 616.5-003.829-02-092-085

*Круглова Л.С., Иконникова Е.В.***ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ КОЖИ: СОВРЕМЕННЫЕ
ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ (часть 1)**

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, 121359, Москва, Россия

Представлен краткий литературный обзор этиологии и патогенеза гиперпигментации на основе современных научных публикаций. В обзоре сделан акцент на активно изучающиеся механизмы синтеза меланина в норме и патологии, вопросы физиологии пигментных клеток (меланоцитов), их взаимодействие с другими структурами эпидермиса и дермы, а также на механизмы регуляции меланогенеза. Также освещаются основные факторы, влияющие на возникновение гиперпигментации.

Ключевые слова: гиперпигментация; меланодермия; мелазма; меланоцит; меланогенез; меланин; лентиго.

Для цитирования: Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1). *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(3): 178-183. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183>

*Kruglova L.S., Ikonnikova E.V.***HYPERPIGMENTATION OF THE SKIN: MODERN VIEWS ON ETIOLOGY AND PATHOGENESIS (PART 1)**

Central State Medical Academy of General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation

Brief literature review of the etiology and pathogenesis of hyperpigmentation on the basis of modern scientific publications is presented. The review focuses on actively studied mechanisms of melanin synthesis in norm and pathology; the physiology of pigment cells (melanocytes), their interaction with other structures of the epidermis and dermis and on the mechanisms of regulation of melanogenesis. The main factors influencing the appearance of hyperpigmentation are described.

Key words: hyperpigmentation; melasma; melanocyte; melanogenesis; melanin; lentiginos.

For citation: Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Hyperpigmentation of the skin: modern views on etiology and pathogenesis (part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2017; 20(3): 178-183. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30 Dec 2016

Accepted 16 May 2017

Меланин в организме человека в первую очередь отвечает за цвет кожных покровов, волос и глаз. Он синтезируется меланоцитами посредством процесса, называемого меланогенез. Тем не менее, аномальное накопление меланина (меланиновый тип гиперпигментации) приводит к ряду дерматологических проблем, таких как солнечные лентиго (возрастные пятна), мелазма, эфелиды (веснушки) [1]. Эти состояния, а также посттравматическая гиперпигмен-

тация, в ряде случаев являясь косметическим дефектом, в значительной степени снижают качество жизни пациента [2]. Хотя к нарушению пигментации могут приводить различные этиологические факторы, на сегодняшний день не было представлено различий в методе лечения этих расстройств. Таким образом, можно предположить, что в различные виды гиперпигментации кожи могут быть вовлечены общие патогенетические механизмы [3, 4].

Меланоциты и синтез меланина. В коже человека меланоциты располагаются на линии дермо-эпидермального соединения, являющегося пограничной структурой между двумя основными отделами кожи – эпидермисом и дермой. Меланоциты базального слоя эпидермиса производят различное количество и различные виды меланина (эумеланин/феомеланин), синтезирующиеся в органеллах, называемых меланосомах. Меланосомы перемещаются в отростки меланоцитов и передаются в соседние базальные кератиноциты. По мере дифференцировки кератиноцитов меланосомы начинают деградировать в зависимости от типа кожи, что приводит либо к мелкодисперсным остаткам меланосом в светлой коже, либо меланосомы остаются

Для корреспонденции:

Иконникова Евгения Владимировна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: evikonnikova@bk.ru

For correspondence:

Ikonnikova E.V., assistant, the department of dermatology and cosmetology of Central State Medical Academy of General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: evikonnikova@bk.ru

Information about authors:

Kruglova L.S., <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>.

неизменными, вплоть до самых внешних слоев эпидермиса, в коже черного цвета [5]. Молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе регуляции и дисрегуляции пигментации, постепенно становятся известны [6].

Процесс биосинтеза меланина начинается с взаимодействия аминокислоты L-тирозина и фермента тирозиназы. Тирозиназа является ключевым ферментом меланогенеза в меланоцитах. Она действует в качестве катализатора для двух стадий меланогенеза – гидроксирования тирозина до 3,4-дигидроксифенилаланина (DOPA) и окисления DOPA до DOPA-хинона [7].

DOPA-хинон превращается в содержащий индолное кольцо DOPA-хром, из которого при участии DOPA-хромтаутомеразы в присутствии ионов металлов синтезируется дигидроксииндолкарбоновая кислота (5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid, DHICA). Продукты окисления DHICA (ферментативного или неферментативного), полимеризуются, в результате чего образуется коричневый DHICA-меланин, содержащий от 100 до 1000 мономеров DHICA. DOPA-хром может превращаться в 5,6-дигидроксииндол (5,6-dihydroxyindole, DHI). Продуктом окислительной полимеризации DHI является черный DHI-меланин. DHI- и DHICA-меланины являются эумеланинами. Помимо этого, в меланоцитах синтезируются серосодержащие пигменты – феомеланины (желтого, красного и коричневого цвета), предшественником которых является 5-S-цистеинил-DOPA (5-S-cysteinyl-dopa) [8, 9]. Для синтеза феомеланиновых пигментов необходимо присутствие L-цистеина. В синтез эумеланинов вовлечены гены, ассоциированные с тирозиназой (белки TRP-1 и TRP-2). Тирозиназа, *TRP-1* и *TRP-2*-гены контролируются транскрипционным фактором (Microphthalmia-associated Transcription Factor – MITF-M).

Также важными регуляторами меланогенеза являются такие производные пептида проопиомеланокортин (POMC), как α -меланоцитостимулирующий гормон (α MSH) и аденокортикотропный гормон (ACTH). α MSH и ACTH были обнаружены в эпидермисе и дерме. Они производятся различными типами клеток, такими как кератиноциты, меланоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки (нейроэндокринная система кожи) [10].

Некоторые факторы, такие как ультрафиолетовое излучение (УФ), интерлейкин-1 (IL-1), цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), как известно, способны активировать пептид POMC. Вследствие чего под действием α MSH белок Меланокортин 1 рецепторный белок (MC1R) инициирует сложный сигнальный каскад паракринным, аутокринным или интракринным путем. Синтез меланина также регулируется внутренними факторами: медиаторами воспаления, факторами роста, нейромедиаторами, нейропептидами и гормонами (в частности, эстрогенами и глюкокортикоидами). Организованная аналогично гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, кожная кортикотропин-рилизинг – фактор (CRF)/урокортин-сигнальная система, включающая в себя CRF, POMC, α MSH и ACTH, способна участвовать в регуляции гомеостаза меланоцитов.

Кортикотропин-рилизинг фактор (corticotropin-releasing factor, CRF)? действующий с помощью родственных рецепторов, способен повышать уровни цАМФ, инозитол трифосфата (IP3)/Ca²⁺, а также активировать протеинкиназы A и C, и в конечном итоге, стимулировать пролиферацию, дифференцировку меланоцитов и синтез пигмента.

Другие позитивные регуляторы пигментации являются предшественниками меланина, такими как тирозин и DOPA, которые помимо того, что являются основными субстратами меланогенеза, также могут способствовать адекватной организации и активности тирозиназы, а также влиять на формирование и созревание меланосом [6].

Межклеточное взаимодействие в регуляции пигментации. В коже меланоциты находятся в плотном контакте с соседними кератиноцитами. Большим количеством исследований подчеркивается роль кератиноцитов в контроле пигментации кожи. Например, кератиноциты способствуют транзитному УФ-индуцированному меланогенезу (загар), секретируя паракринным путем многочисленные факторы роста, такие как α MSH, эндотелин-1 (ET-1), фактор стволовых клеток (SCF) и различные цитокины [1]. Тем не менее, появляется все больше доказательств роли дермальных компонентов в регуляции пигментации.

В середине 1990-х годов было показано, что белки внеклеточного матрикса (ECM) способны регулировать пролиферацию меланоцитов, их устойчивость к апоптозу и активность меланогенеза [6].

В недавних исследованиях было продемонстрировано [6, 11], что дермальные фибробласты оказывают регулируемую роль в пигментации посредством секреции растворимых факторов. Тесные реципрокные взаимодействия между эпидермальными и мезенхимальными отделами кожи также могут играть определенную роль в меланоцитарном гомеостазе. Также недавно было показано, что ламинин 332, являющийся основным компонентом эпидермальной базальной мембраны, способствует производству меланина [12].

Фактор роста/цитокиновое регуляторное взаимодействие также существует между эпидермальными и дермальными структурами и способно влиять на регуляцию пигментации. Например, цитокины, продуцирующиеся кератиноцитами, такие как интерлейкин 1 α (IL-1 α) или фактор некроза опухоли α (ФНО α), способны стимулировать фибробласты, которые в свою очередь высвобождают меланоцитстимулирующие факторы, такие как фактор роста гепатоцитов (HGF) или фактор стволовых клеток (SCF). Все эти данные, подтверждающие и дополняющие друг друга, подчеркивают роль дермальных фибробластов в регуляции конституциональной пигментации и в развитии нарушений пигментации.

Предполагается, что физиологические изменения фибробластов с течением времени, в частности в результате фотостарения, могут влиять на пигментирование кожи. Фотостарение кожи, индуцированное хроническим воздействием солнечных УФ-лучей связано с пигментными изменениями и образованием актинического кератоза (старческого лентиги) [13], являющегося отличительной чертой фотоповрежденной возрастной кожи.

Недавно, с помощью иммунологического анализа, было описано увеличение уровня меланоцитарных цитокинов в верхнем слое дермы кожи, пораженной старческим лентиги. Таким образом, было высказано предположение о значительной роли фибробластов в формировании данной гиперпигментации [6]. Также были проведены исследования о межклеточных взаимодействиях при формировании посттравматической гиперпигментации [4]. Эпидермальная пигментация после повреждения кожных покровов возникает вследствие пролиферации меланоцитов, их миграции в рану, выработки меланина, а также передачи пигмента в ближайшие кератиноциты. Клинические наблюдения на людях и животных позволяют предположить, что меланоциты мигрируют из обоих краев раны и эпидермальных отростков после того, как произошла эпителизация раны. Миграция меланоцитарных стволовых клеток через эпителизованную рану предположительно зависит от рецептора меланокортин 1 [4] и воспалительной реакции [14]. Получены данные, которые показывают тесное взаимодействие меланоцитов с фибробластами, которые участвуют в совместной регуляции репарации кожных покровов [15]. Это эпидермально-мезенхимальное взаимодействие может быть особенно актуально для изучения

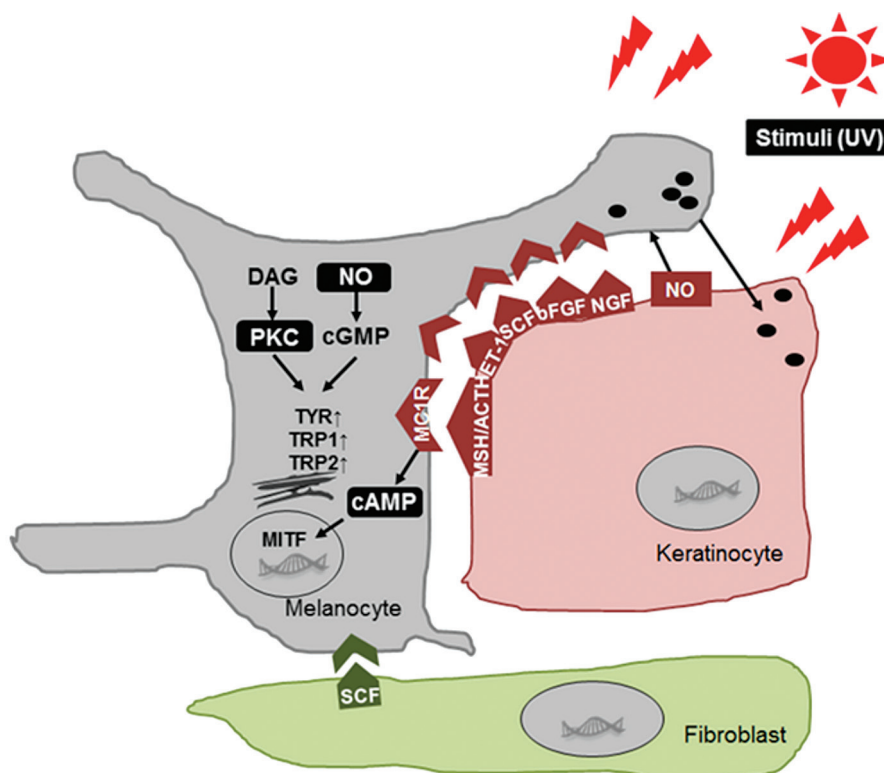


Рис. 1. Схематическое изображение меланогенеза, индуцированного внешним фактором – УФ-излучением [3].

Показано прямое воздействие на меланоциты и опосредованное воздействие на кератиноциты/фибробласты, продуцирующие меланогенетические факторы, такие как производные проопиомеланокортина (ПОМК): пептиды (MSH, ACTH), ET-1, SCF, bFGF, NGF, которые участвуют в процессе меланогенеза. Протеинкиназа C (PKC), NO и cAMP являются основными участниками в пути трансдукции внутриклеточного сигнала. Черные овалы обозначают меланосомы. DAG – 1,2-диацилглицеринацилтрансферазы; NO – оксид азота; ACTH – адренкортикотропный гормон; TYR – тирозиназа; TRP – белок, связанный с тирозиназой.

медленно заживающих ран, в котором несформированная базальная мембрана может обеспечивать прохождение паракриновых медиаторов между дермой и эпидермисом. Степень пигментации заживающей раны зависит от базового тона кожи, глубины раны и времени ее заживления. Раны, заживление которых занимает большое количество времени, часто имеют аномальную пигментацию. Поэтому предполагается, что фибробласты кожи способны регулировать меланоцитарный ответ на кожные травмы [4].

Как показывают результаты последних исследований, меланоциты способны оказывать влияние на ангиогенез [16], воспалительные реакции [17] и фиброзирование [18] после травматизации кожи. Чрезмерное и продолжительное протекание воспалительной реакции после травматизации кожных покровов способствует формированию гипертрофических рубцов и может приводить к гиперпигментации [19]. Клинические наблюдения показали, что глубина травмы способна влиять как на возможное формирование рубцовой пигментации, так и на формирование гипертрофического рубца [4]. Также иммуногистохимические исследования с 24 биоптатами кожи лица с солнечным лентиго показали значительное увеличение плотности сосудистой сети, сопровождающееся повышением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Иммунореактивность CD68 (маркер макрофагов) была значительно выше в пораженной коже, что предполагает увеличение инфильтрации макрофагами кожи с солнечным лентиго. Таким образом, участки кожи с солнечным лентиго характеризуются увеличением кровотока и сосудистой сети. Эти данные позволяют предположить возможное влияние васкуляризации на развитие солнечного лентиго [20].

Обзор основных этиологических факторов гиперпигментации. В качестве основных причин гиперпигментации традиционно рассматриваются генетические дан-

ные, хроническое воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения, женские половые гормоны. Каждый из вышеуказанных факторов одновременно может вызывать разные нозологические нарушения пигментации, такие как пигментация, вызванная хроническим УФ-облучением (фото-старение), пигментация вследствие приема оральных контрацептивов или поствоспалительной гиперпигментации. Существует возможность сосуществования различных видов гиперпигментации у одних и тех же пациентов, но их клинические характеристики будут различны.

Поствоспалительная гиперпигментация развивается в любом возрасте на месте воспаления, вызванного физической или химической травмой, раздражением кожи, вследствие контактного дерматита или различных дерматозов [21]. Таким образом, в последнее время во многих исследованиях стали рассматривать роль воспалительных процессов в развитии меланодермии. Полученные данные указывают на то, что меланодермия, в частности мелазма, характеризуется наличием в пораженной коже хронического воспаления с присущими ему клеточными элементами и медиаторами, что может объяснить ее рецидивирующий характер [1, 17].

Воздействие УФ-излучения. Пигментация, индуцированная хроническим УФ-облучением может сопровождаться характерными проявлениями фотостарения, такими как морщины, шероховатость, потеря упругости и тонуса кожи. Существенное различие заключается в изменении пигментации при этих патологических состояниях – тенденция к восстановлению нормального цвета кожных покровов, в отличие от мелазмы.

Воспалительная реакция кожных покровов, вызванная УФ-излучением может играть важную роль в формировании гиперпигментации и рецидивировании мелазмы за счет стимулирования производства меланогенных цитокинов и

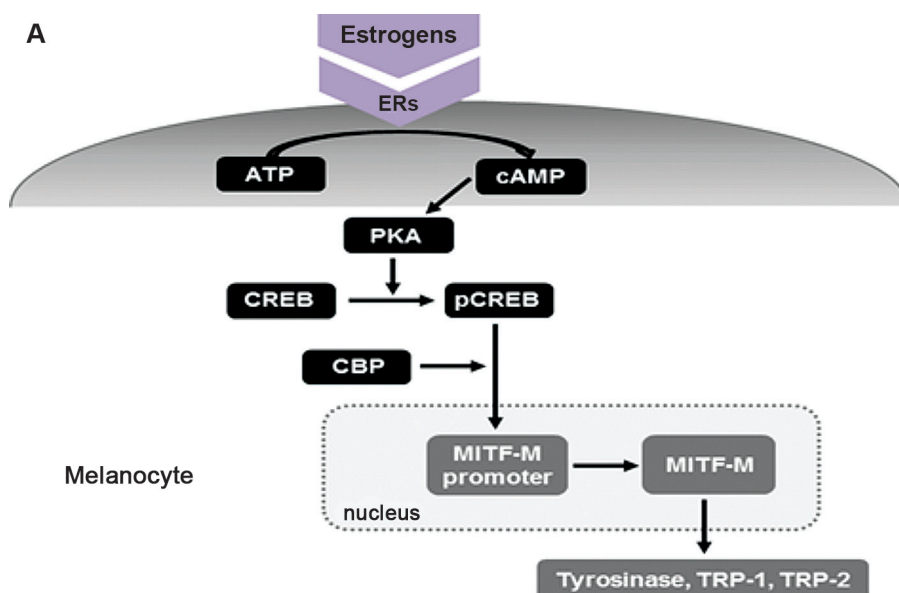


Рис. 2. Механизм эстрогениндуцированного меланогенеза в патогенезе мелазмы. Связываясь с ERs, эстроген повышает концентрацию сАМФ(цАМФ) и активирует CREB, MITF и экспрессию тирозиназасвязанных белков, с участием пути PKA [3].

ERs – рецептор эстрогена; ATP – АТФ; PKA – протеинкиназа А; CREB – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор; CBP – CREB-связывающий белок; MITF – микрофталмия-связанный фактор транскрипции; TYR – тирозиназа; TRP– белок, связанный с тирозиназой.

факторов роста. Также происходит увеличение лимфоцитарного инфильтрата в пораженной коже (подвергшейся воздействию УФ-излучения), который преимущественно состоит из лимфоцитов CD4, тучных клеток и макрофагов. Уровни цитокина IL-17 и провоспалительного медиатора циклооксигеназы (ЦОГ-2) были значительно повышены в пораженных участках кожи по сравнению со здоровой кожей [1].

По результатам гистологических исследований было отмечено сходство признаков мелазмы и солнечного эластоза, таких как дилатация капилляров кожи, частичное разрушение базальной мембраны с выпячиванием меланоцитов в дерму. Сходство микроскопических особенностей между кожей с хроническим воздействием УФ-излучения и мелазмой подчеркивают потенциальную роль кожного фотостарения и кумулятивного воздействия солнца в патогенезе мелазмы [3].

Нарушение структуры базальной мембраны является важным открытием, так как данный факт отчетливо показывает взаимосвязь между хроническим воздействием УФ-излучения и меланодермией. При хроническом воздействии УФ-облучения повышаются уровни матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), происходит деградация коллагена IV и VI типа, что приводит к нарушению организации базальной мембраны. Поврежденная базальная мембрана облегчает проникновение меланоцитов и меланина в дерму. В результате, мелазма склонна не поддаваться лечению и имеет высокую вероятность рецидива [22].

Также, опираясь на исследования последнего времени, была предположена роль гена *sFRP2* в развитии УФ-индуцированной гиперпигментации. Было установлено, что *sFRP2* стимулирует синтез меланина с помощью модуляции Wnt-сигнального пути, который способен стимулировать MITF-M, регулирующий системы белков, отвечающих за меланогенез [23] (рис. 1).

Роль генетических факторов. Генетическая предрасположенность считается одной из главных причин, влияющих на развитие гиперпигментации. Данные эпидемиологических исследований показывают, что существуют различия в появлении мелазмы у представителей разных рас, а также отмечают влияние отягощенного семейного анамнеза по данному типу пигментных расстройств.

Склонность к расстройствам пигментации, в частности к мелазме и поствоспалительной гиперпигментации, описывается во всех расовых и этнических группах, но чаще всего встречается у лиц с более темным типом кожи (III–V тип по Фитцпатрику), живущих в районах интенсивного УФ-излучения, особенно в странах Латинской Америки, Азии и Африки. Семейные случаи меланодермии, по данным некоторых исследований, варьировались от самого низкого показателя (10,2%) в Сингапуре до самого высокого (61%) в Бразилии. Самый высокий процент семейного наследования был определен в исследовании «случай-контроль». Хотя показатели семейного наследования, собранные из разных стран и даже из одной и той же страны, показали широкий диапазон различий, на основании эпидемиологических исследований прослеживается тесная связь между отягощенным семейным анамнезом и меланодермией [3].

Роль возраста. Результаты исследований на мышах свидетельствуют о том, что с возрастом может отмечаться повышение активности тирозиназы, белка TRP-1 и гена *MITF*. Эти исследования могут быть полезны для выяснения механизмов возрастной пигментации человеческой кожи, таких как меланодермия и солнечное лентиго [24].

Роль женских половых гормонов. Мелазма (хлоазма) – распространенное физиологическое изменение кожи во время беременности. Также мелазма является побочным эффектом приема оральных контрацептивов. Эпидемиологические данные разных стран позволили диагностировать мелазму у 14,5–56% беременных женщин и 11,3–46% у женщин, использующих оральные контрацептивы. Несмотря на большие различия в распространенности мелазмы между различными этническими группами и кожными фототипами, преимущественное развитие мелазмы в течение репродуктивного периода жизни женщины и ассоциация мелазмы с приемом пероральных контрацептивов позволяют предположить, что женские половые гормоны (эстроген и прогестерон) являются еще одним важным провоцирующим фактором развития и обострения этого заболевания [25].

Деятельность эстрогена и прогестерона опосредована специфическими рецепторами, экспрессированными в коже, в том числе рецепторами эстрогена (ERS) ER α /ER β и рецепторами прогестерона (PRS) соответственно.

Иммуногистохимические исследования показали увеличение экспрессии ER в пораженных участках кожи. Следует отметить, что значительная экспрессия рецептора ER β была представлена в дерме пораженных очагов, но не в эпидермисе. Повышенная экспрессия рецептора ER указывает на потенциальную роль эстрогенов в патогенезе мелазмы (рис. 2). Показано, что эстрогены стимулируют синтез меланина в культивированных меланоцитах человека путем индукции синтеза тирозиназы, белков TRP-1 и TRP-2, а также MITF. Кроме того, эстрогениндукцированный меланогенез может быть связан с активацией пути цАМФ-РКА (протеинкиназа A), поскольку эстрогены способны повышать уровень цАМФ и активировать тирозиназу и MITF [3].

Следует отметить, что в ряде исследований были получены противоречивые результаты относительно влияния этих гормонов, в частности, прогестерона на меланогенез.

Проявления мелазмы отмечались в качестве неблагоприятных последствий приема противозачаточных средств, содержащих синтетический прогестин левоноргестрел [25], что позволило предположить роль прогестерона в развитии мелазмы. Напротив, также высказывается предположение, что прогестерон способен ингибировать пролиферацию меланоцитов, что препятствует стимулирующему эффекту эстрогена. Это может иметь значение для выбора прогестагена в оральных контрацептивах в целях предотвращения развития мелазмы [26]. Увеличение пациентов с мелазмой среди мужчин стало отмечаться в связи с появлением такого препарата, как финастерид, являющегося антиандрогеном. Эти наблюдения также предполагают, что повышение содержания прогестерона не связано с развитием мелазмы, так как финастерид ингибирует синтез прогестерона, без изменения концентрации эстрогена [3].

Роль микроРНК. МикроРНК – небольшие РНК, состоящие из 20–24 нуклеотидов (класс некодирующих РНК), принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. мРНК вовлечены в разнообразие сигнальные пути и клеточные процессы. Активно изучаются связи между нарушениями микроРНК-регуляции и широким спектром патологических состояний, таких как злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, заболевания печени, дыхательных путей, психиатрические, неврологические, а также воспалительные и аутоиммунные заболевания. Исследование роли микроРНК в области развития пигментации также непрерывно развивается [27].

Роль микроРНК в пигментации кожи выявлена в исследованиях на меланоцитах человека: микроРНК-145 регулирует синтез меланина и меланосомную транслокацию в меланоцитах под влиянием внешних стимулов. Кроме того, микроРНК-125b идентифицирована как регулятор меланогенеза при отсутствии воздействия внешних раздражителей. Потенциальная роль микроРНК в патогенезе мелазмы была также представлена в процессе изучения механизма действия РНК Н19. Было выявлено снижение экспрессии РНК Н19 и микроРНК-675 в коже у пациентов с меланодермией. Кроме того, чрезмерная экспрессия микроРНК-675 уменьшает экспрессию тирозиназы, TRP-1 и TRP-2, в то время как инактивация микроРНК-675 увеличивает их экспрессию. Хотя меланогенез происходит в меланоцитах, микроРНК-675 высвобождается из кератиноцитов. МикроРНК-675 содержится в экзосомах, которые представляют собой небольшие мембранные везикулы внутриклеточного происхождения. Высвобождаясь во внеклеточной среде, они содержат неизменный и функционирующий микроРНК-675, являющийся средством коммуникации между кератиноцитами и меланоцитами.

МикроРНК оказывают свое действие через мишени. В качестве одной из мишеней для микроРНК-675 был опре-

делен MITF. При понижении экспрессии микроРНК-675 возникает повышение уровня MITF у больных с меланодермией. Было обнаружено, что отдельные микроРНК могут иметь в качестве мишени мРНК и кадгерин 11 (CDH11), который также является мишенью и для микроРНК-675. Хотя экспрессия CDH11 не обнаруживается в меланоцитах, выявлено, что CDH11 в фибробластах или кератиноцитах стимулировал меланогенез с помощью сигнального пути Wnt и протеинкиназы B в культуре меланоцитов [28].

Роль загрязнения окружающей среды. Во всем мире загрязнение воздуха является серьезной проблемой здравоохранения. На сегодняшний день накоплено много научных доказательств того, что загрязнение воздуха играет важную роль в причинах внешнего старения. Также предполагается, что неблагоприятная экологическая обстановка может быть возможной причиной для возникновения мелазмы и прочих гиперпигментаций. Загрязнение воздуха в виде взвешенных твердых частиц и ароматических полициклических углеводородов способствует их проникновению через кожные покровы в виде наночастиц. В дальнейшем происходит процесс генерации хинонов, которые участвуют в восстановительном цикле и производят активные формы кислорода. Твердые взвешенные частицы увеличивают производство активных форм кислорода, что является триггерным фактором повышения уровня металлопротеиназа, что ведет к внешнему старению, которое включает в себя и гиперпигментацию кожи [29].

В связи с возрастающим интересом к проблеме влияния экологических факторов на возникновение гиперпигментации, некоторыми исследователями был предложен специальный термин – «лентиго, индуцированное окружающей средой». Также предполагается роль активации арилуглеводородного рецептора посредством УФ-радиации и экологических токсинов, что играет важную роль в иницировании и поддержании нарушения межклеточного взаимодействия между меланоцитами, кератиноцитами и фибробластами, приводящее к развитию лентиго и его устойчивости к лечению, индуцированное окружающей средой в коже человека [30].

Роль заболеваний щитовидной железы. Хотя на сегодняшний день было проведено достаточно мало исследований о связи между аутоиммунным тиреоидитом и меланодермией, исследования последнего времени показали, что отмечается значительно более высокая распространенность дисфункции щитовидной железы у женщин с мелазмой по сравнению с контрольной группой. Таким образом, высказано предположение, что существует взаимосвязь между аутоиммунным тиреоидитом и меланодермией. Тем не менее, выработка рекомендаций по скринингу заболеваний щитовидной железы у пациентов с мелазмой требует дополнительных исследований [31].

Несмотря на недавний прогресс в понимании патогенеза нарушений пигментации, связь между появлением гиперпигментации и каждым этиологическим фактором определена на сегодняшний день лишь частично. До сих пор остается неясным, какие факторы играют главную роль в запуске патогенетического механизма. Кроме того, не каждый пациент с гиперпигментацией имеет сходные клинические и гистологические признаки. Предполагается, что развитие гиперпигментации, в частности, мелазмы, может включать в себя различные этиологические и патогенетические факторы [3].

Таким образом, определение конкретных причин, запускающих патологический процесс гиперпигментации, поможет в будущем разрабатывать и проводить более персонализированную терапию [32].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Гиперпигментация: причины возникновения и методы коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 10(6): 65–70.
5. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Стрелкович Т.И. Этиология, патогенез, классификация и современные возможности лечения неопухольевых гиперпигментаций кожи. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014; 1: 105–10.
8. Марголина А.А., Петрухина А.О. Современные подходы к отбеливанию кожи. Часть 1 Меланины и кожа. *Косметика и медицина*. 2001; 1: 4–13.
9. Олисова О. Ю., Андреева Е. В. Еще раз о проблеме гиперпигментации. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17(2): 20–4.
13. Снарская Е.С. Молекулярные исследования в оценке фотостарения и новообразований кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2009; 6: 7–9.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Rodriguez-Arambula A., Torres-Alvarez B., Cortes-Garcia D., Fuentes-Ahumada C., Castanedo-Cazares J.P. CD4, IL-17, and COX-2 are associated with subclinical inflammation in malar melasma. *Am. J. Dermatopathol*. 2015; 37(10): 761–6. doi: 10.1097/DAD.0000000000000378.
2. Potekaev N.N., Kruglova L.S. Hyperpigmentation: causes and correction methods. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2012; 10(6): 65–70.
3. Lee A.Y. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015; 28(6): 648–60. doi: 10.1111/pcmr.12404.
4. Sirimahachaiyakul P., Sood R.F., Muffley L.A., Seaton M., Lin C.T., Qiao L., et al. Race does not predict melanocyte heterogeneous responses to dermal fibroblast-derived mediators. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0139135. doi: 10.1371/journal.pone.0139135.
5. Kruglova L.S., Stenko A.G., Strelkovich T.I. Etiology, pathogenesis, classification and modern options for the treatment of non-neoplastic hyperpigmentations of skin. *Plastic Surgery and Cosmetology. Russian Journal (Plasticheskaya Khirurgiya i Kosmetologiya)*. 2014; (1): 105–10.
6. Duval C., Cohen C., Chagnoleau C., Flouret V., Bourreau E., Slominski F. Key regulatory role of dermal fibroblasts in pigmentation as demonstrated using a reconstructed skin model: impact of photoaging. *PLoS One*. 2014; 12(9): e114182.
7. Nguyen B., Tawata S. Mimosine dipeptide enantiomers: improved inhibitors against melanogenesis and cyclooxygenase. *Molecules*. 2015; 20(8): 14334–47. doi:10.3390/molecules200814334.
8. Margolina A.A., Petrukhina A.O. Modern approaches to skin whitening. Part I. Melanin and the skin. *Cosmetics and medicine. Russian Journal (Kosmetika i meditsina)*. 2001; 1: 4–13.
9. Olishova O.Yu., Andreeva E.V. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2014; 17(2): 20–4.
10. Slominski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. *Exp. Dermatol*. 2009; 18(9): 760–3.
11. Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Rev*. 2000; 21(5): 457–87.
12. Chung H., Jung H., Lee J.H., Oh H.Y., Kim O.B., Han I.O., Oh E.S. Keratinocyte-derived laminin-332 protein promotes melanin synthesis via regulation of tyrosine uptake. *J. Biol. Chem*. 2014; 289(31): 21751–9.
13. Snarskaya E.S. Molecular studies in the evaluation of photoaging and skin tumors. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2009; 12(6): 7–9.

14. Peng H.Y., Lin C.C., Wang H.Y., Shih Y., Chou S.T. The melanogenesis alteration effects of *Achillea millefolium* L. essential oil and linalyl acetate: involvement of oxidative stress and the JNK and ERK signaling pathways in melanoma cells. *PLoS one*. 2014; 9(4): e95186.
15. Choi W., Wolber R., Gerwat W., Mann T., Batzer J., Smuda C. The fibroblast-derived paracrine factor neuregulin-1 has a novel role in regulating the constitutive color and melanocyte function in human skin. *J. Cell Sci*. 2010; 123(18): 3102–11.
16. Adini I., Adini A., Bazinet L., Watnick R.S., Bielenberg D.R., D'Amato R.J. Melanocyte pigmentation inversely correlates with MCP-1 production and angiogenesis-inducing potential. *FASEB journal*. 2015; 29(2): 662–70.
17. Catania A. The melanocortin system in leukocyte biology. *J. Leuk. Biol*. 2007; 81(2): 383–92.
18. Zhang Z., Ma J., Yao K., Yin J. Alpha-melanocyte stimulating hormone suppresses the proliferation of human tenon's capsule fibroblast proliferation induced by transforming growth factor beta1. *Mol. Biol (Mosk)*. 2012; 46(4): 628–33.
19. Handel A.C., Miot L.D., Miot H.A. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An. Bras. Dermatol*. 2014; 89(5): 771–82.
20. Hasegawa K., Fujiwara R., Sato K., Park J.Y., Kim S.J., Kim M., et al. Increased blood flow and vasculature in solar lentigo. *J. Dermatol*. 2016; 43(10): 1209–13.
21. Bak H., Lee H.J., Chang S.E., Choi J.H., Kim M.N., Kim B.J. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol. Surg*. 2009; 35(8): 1244–50. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01219.x.
22. Kwon S.H., Hwang Y.J., Lee S.K., Park K.C. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(6): pii E824. doi: 10.3390/ijms17060824.
23. Kim M., Han J.H., Kim J.H., Park T.J., Kang H.Y. Secreted frizzled-related protein 2 (sFRP2) functions as a melanogenic stimulator; the role of sFRP2 in UV-induced hyperpigmentary disorders. *J. Invest. Dermatol*. 2016; 136(1): 236–44.
24. Hirobe T., Ishikawa A. l-tyrosine induces melanocyte differentiation in novel pink-eyed dilution castaneus mouse mutant showing age-related pigmentation. *J. Dermatol. Sci*. 2015; 80(3): 203–11.
25. Tamega Ade A., Miot H.A., Moco N.P., Silva M.G., Marques M.E., Miot L.D. Gene and protein expression of oestrogen- β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int. J. Cosmet. Sci*. 2015; 37(2): 222–8.
26. Wiedemann C., Nagele U., Schramm G., Berking C. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Contraception*. 2009; 80(3): 292–8.
27. Mione M., Bosserhoff A. MicroRNAs in melanocyte and melanoma biology. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015; 28(3): 340–54.
28. Dai X., Rao C., Li H., Chen Y., Fan L., Geng H., et al. Regulation of pigmentation by microRNAs: MITF-dependent microRNA-211 targets TGF- β receptor 2. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015; 28(2): 217–22.
29. Nakamura M., Morita A., Seite S., Haarmann-Stemmann T., Grether-Beck S., Krutmann J. Environment-induced lentigines: formation of solar lentigines beyond ultraviolet radiation. *Exp. Dermatol*. 2015; 24(6): 407–11.
30. Roberts W.E. Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation is there a case to be made? *J. Drugs Dermatol*. 2015; 14(4): 337–41.
31. Rostami Mogaddam M., Iranparvar Alamdari M., Maleki N., Safavi Ardabili N., Abedkouhi S. Evaluation of autoimmune thyroid disease in melasma. *J. Cosmet. Dermatol*. 2015; 14(2):167–71.
32. Yamaguchi Y., Itami S., Watabe H., Yasumoto K., Abdel-Malek Z.A., Kubo T., et al. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J. Cell Biol*. 2004; 165(2): 275–85.

Поступила 20.12.16

Принята к печати 16.05.17