

КОСМЕТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.5-007.23-053.9-02

*Вавилова А.А., Губанова Е.И., Гладко В.В.***ГЛИКАЦИОННЫЙ СТРЕСС И ФОТОСТАРЕНИЕ КОЖИ**

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Минобрнауки России, Институт медико-социальных технологий, 125080, г. Москва, Россия

В обзоре проанализированы работы зарубежных исследователей по изучению механизмов гликации и влияния этой неферментативной реакции на фотоповрежденную кожу. Детально рассматриваются конечные продукты усиленной гликации (advanced glycation end products – AGEs) и их патогенетическая роль в старении кожи. Описаны вещества, ингибирующие AGEs, с акцентированием внимания на профилактике процесса гликации.

Ключевые слова: фотостарение; конечные (поздние) продукты усиленной гликации; реакция Майяра; аутофлюоресценция; ультрафиолетовое излучение; маркеры; ингибиторы.

Для цитирования: Вавилова А.А., Губанова Е.И., Гладко В.В. Гликационный стресс и фотостарение кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(4): 243-248. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-243-248>

*Vavilova A.A., Gubanova E.I., Gladko V.V.***GLYCATION STRESS AND PHOTOAGING OF THE SKIN**

Department of skin and venereal diseases with the course of cosmetology of the Institute of Medical and Social Technologies of the Moscow State University of Food Production, Moscow, 125080, Russian Federation

The study of foreign researchers on glycation mechanisms and the effect of this non-enzymatic reaction on photodamaged skin are presented. The final products of enhanced glycation – AGEs and their pathogenetic role in skin aging are described. AGEs inhibiting substances, focusing on the prevention of the glycation process, are described.

Key words: photoaging; final (late) products of enhanced glycation; Maillard reaction; autofluorescence; ultraviolet radiation; markers; inhibitors.

For citation: Vavilova A.A., Gubanova E.I., Gladko V.V. Glycation stress and photoaging of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2017; 20(4): 243-248. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-243-248>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13 April 2017

Accepted 26 June 2017

В последние годы отмечается постоянный рост интереса к изучению механизмов старения кожи. Проведено большое количество исследований, направленных на изучение патофизиологии старения и поиск методов борьбы с возрастными патологиями [1]. Возрос интерес к конечным продуктам усиленной гликации (advanced glycation end products – AGEs), которые образуются в больших количествах в организме при сахарном диабете и в процессе старения [2].

Кожа подвергается не только негативному воздействию эндогенных процессов старения, но и различным внешним воздействиям, которые приводят к структурным изменениям, тем самым влияя не

только на внешний вид, но и на физиологические функции кожи. Существует более 300 теорий старения. Среди них теории клеточного старения, снижения пролиферативного потенциала и укорочения теломера. Ведущую роль в процессе старения отводят продуктам гликации при создании антивозрастных препаратов.

Фотостарение и гликационный стресс являются основными причинами деструктивных изменений кожного покрова [3]. Процессу фотостарения сопутствуют такие проявления как морщины, лентиги, опухоли, часто развивающиеся в коже после длительного воздействия ультрафиолетового (УФА, УФВ) или инфракрасного излучения. После 40 лет гиперпигментированные пятна могут образовываться на тыльной поверхности рук, и их количество может увеличиваться с возрастом. Гиперпигментированные пятна также образуются у больных пигментной ксеродермой, редким наследственным заболеванием кожи, вызванным дефектом в ферментах, устраняющих повреждающий эффект от УФ-излучения на клетки кожи. В результате мутации становятся неактивными белки, репарирующие ДНК больного, и при всяком повреждении, например при УФ-облучении, дефектных молекул ДНК становится все больше. Пигментная ксеродерма проявляется через несколько месяцев после рождения. Результаты предыдущих исследований показывают, что образование пятен при этом заболевании может быть обусловлено мутацией гена, участвующего в формировании меланина в эпидермальных кератиноцитах и меланоцитах. УФ-индуцированная мутация гена, контролирующего транскрипционный фактор, такого например, как фактор стволовых клеток (SCF), может изменить экспрессию гена в кератиноцитах. Возможны

Для корреспонденции:

Вавилова Ада Анатольевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Института медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» Минобрнауки России, 125080, г. Москва, Россия. E-mail: ada_vavilova7@mail.ru

For correspondence:

Vavilova Ada A., postgraduate at the Department of skin and venereal diseases with the course of cosmetology of the Institute of Medical and Social Technologies of the Moscow State University of Food Production, Moscow, 125080, Russian Federation. E-mail: ada_vavilova7@mail.ru

Information about authors:

Vavilova A.A., <http://orcid.org/0000-0001-5221-1027>;
Gubanova E.I., <http://orcid.org/0000-0002-0441-9752>;
Gladko V.V., <http://orcid.org/0000-0002-2173-4383>.

Характеристика конечных продуктов усиленной гликации (AGEs) [23]

Название конечного продукта усиленной гликации (AGE)	Слой кожи, в котором находится AGE	Мишень гликации	Методы обнаружения
Карбоксиметиллизин (CML)	Эпидермис, возрастная дерма, дерма больных сахарным диабетом, кожа с признаками фотостарения и солнечного эластоза	Эпидермис, коллаген, виментин, эластин	Иммуноферментный анализ, ELISA
Пентозидин	Дерма больных сахарным диабетом	Коллаген	Высокоэффективная жидкостная хроматография, HPLC
Глиоксаль (GO)	Возрастная дерма	Коллаген	Хромато-масс-спектрометрия, LC/MS
Метилглиоксаль (MGO)	Возрастная дерма	Коллаген	Хромато-масс-спектрометрия, LC/MS
Глюкозепан	Возрастная дерма	Коллаген	Хромато-масс-спектрометрия, LC/MS
Фруктозолизин	Возрастная дерма	Коллаген	Хромато-масс-спектрометрия, LC/MS
Карбоксиэтиллизин (CEL)	Возрастная дерма	Коллаген	Хромато-масс-спектрометрия, LC/MS
Глиоксализин-димер (GOLD)	Возрастная дерма	Коллаген	Хромато-масс-спектрометрия, LC/MS
Метилглиоксализин-димер (MOLD)	Возрастная дерма	Коллаген	Хромато-масс-спектрометрия, LC/MS

Примечание. CML – carboxymethyllysine; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; HPLC – high performance liquid chromatography; GO – glyoxal; LC/MS – liquid chromatography–mass spectrometry; MGO – methylglyoxal; CEL – carboxyethyllysine; GOLD – methylglyoxal lysine dimer; MOLD – glyoxal lysine dimer.

рецептор к SCF, обнаруженный в меланоцитах, – это c-Kit. Он участвует в образовании пигментных пятен [4]. Одной из причин гиперпигментации может быть задержка обмена веществ в эпидермисе. УФ-свет может изменять обмен веществ в эпидермисе путем инактивации ферментов и способствовать отрыву кератиноцитов и шелушению рогового слоя, хотя этот механизм также полностью не изучен. Все эти изменения индуцируют процесс фотостарения и активизируют накопление поздних продуктов усиленной гликации [5, 6].

Гликация представляет собой неферментативную реакцию связывания глюкозы и белков, липидов или нуклеиновой кислоты. Гликацию следует отличать от гликозилирования, которое является ферментативной реакцией. Впервые гликацию описал Луи Камилл Майяр (L. Maillard) в 1912 г., когда в результате этой реакции обнаружил потемнение пищи во время термической обработки (образование коричневой поджаристой корочки) [7]. Спустя 50 лет ученые доказали участие гликации в различных патологиях человеческого организма. Такими патологиями являются старение и сахарный диабет. Реакция Майяра способствует медленной продукции высокорепродуктивных токсичных соединений, называемых «конечными продуктами усиленной гликации» – AGEs [8].

При изучении стареющего организма обращает на себя внимание явление аккумуляции поврежденных продуктов (белков), недоступных для действия деградации, формирующих перекрестные сшивки с липидами. Происходит накопление продуктов, поврежденных липидными перекисями. Одним из основных маркеров старения является липофусцин, внутриклеточные скопления которого могут составлять до 50% от содержимого клетки. Липофусцин – желто-коричневый пигмент, содержащий каротиноиды, которые придают ему окраску, и белки, модифицированные липидами. Его образование инициируется железом и является прямым следствием липидной перекисидации. Стабильной модификации подвергаются в основном долгоживущие экстрацеллюлярные белки, такие как коллаген, кристаллин и эластин. В этом случае модифицирующим агентом являются не продукты перекисного окисления липидов, а глюкоза. Глюкоза взаимодействует с белками, аминокислотами и нуклеиновыми кислотами. При взаимодействии глюкозы с аминокислотами образуются продукты Амадори. Продуктом Амадори является также пентозидин, соединение, образующееся в результате перекрестных сшивок между аргинином, лизином и пентозой.

Внеклеточные скопления амилоидного β -пептида (β) ассоциированы с нейродегенеративным процессом, характерным для старческого возраста (болезнь Альцгеймера). Образование β сопряжено с возрастными изменениями обмена глюкозы. Нейрофибрилярные сплетения и сенильные бляшки в тканях мозга пациентов с болезнью Альцгеймера содержат такие AGEs, как пиррамин и пентозидин, которых нет у здоровых людей. В мононуклеарных клетках и в микроглии мозга найден рецептор к AGEs и β (receptor AGE–RAGE). Связывание AGEs и β с рецептором индуцирует генерацию оксидантов.

Формирование и накопление модифицированных продуктов – длительный процесс. Характерная черта этих продуктов состоит в том, что они лишены деградации и являются активными индукторами окисления, т.е. интенсифицируют свое собственное воспроизводство. Такие соединения, как AGEs, β и липофусцин, могут быть не только продуктами, но и факторами возрастного окислительного стресса.

Формирование конечных продуктов усиленной гликации (AGEs) является сложным молекулярным процессом, включающим в себя простые и более сложные многоэтапные реакции. Конечные продукты образуются в зависимости от характера гликации. Активные формы кислорода и переходные металлы ускоряют процесс старения. Когда в процесс вовлекаются окислительные реакции, продукты называются конечными продуктами усиленной гликации (AGEs) [7, 8].

Накопление поздних продуктов реакции Майяра так же, как и продуктов окисления, происходит в процессе старения и приводит к деструктивным изменениям в тканях. Некоторые агенты (аминогуанидин) существенно снижают реакцию Майяра *in vitro*.

Наиболее распространенным поздним продуктом реакции является карбоксиметиллизин – производное лизина. Карбоксиметиллизин в составе белков служит биомаркером общего оксидативного стресса в организме. Он накапливается с возрастом в тканях, например в коллагене кожи, и его уровень значительно повышен при диабете.

AGEs являются очень гетерогенной группой молекул. С момента открытия первого гликозилированного белка – гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом были обнаружены многочисленные AGEs. Некоторые из них имеют характерные свойства аутофлуоресценции, что упрощает их идентификацию на месте или *in vivo*. В настоящее время идентифицированы и изучены наиболее распространенные AGEs в коже человека (см. таблицу).

AGEs, образующиеся в естественных условиях, например карбоксиметилкрахмалгидроксилизин, карбоксиэтиллизин, фруктозолизин и метилглиоксаль, не содержат флуоресцентного компонента (protein-AGE). Глиоксализиновый и метилглиоксализиновый димеры, наоборот, образуют флуоресцентные соединения с поперечными связями, состоящими из белка и AGEs (AGE-protein-AGE).

В силу своей реактивности метилглиоксаль играет большую роль в образовании поздних продуктов гликации в процессе реакции Майяра. Более того, он считается важнейшим из гликирующих реагентов, ковалентно связывающихся с аминокислотными группами белков и приводящих к нарушению функций белков при диабете.

AGEs могут образовываться за счет экзогенных факторов (за счет потребления продуктов питания) или формироваться эндогенным путем. Формирование эндогенных AGEs повышается при сахарном диабете, однако они образуются и при более низких показателях глюкозы, т.е. у людей, не страдающих сахарным диабетом и не имеющих метаболических нарушений в организме. На скорость старения данных пациентов оказывают влияние факторы окружающей среды, такие как диета, курение и УФ-излучение. Кроме того, уровень циркулирующих AGEs генетически детерминирован, это доказано при групповом исследовании здоровых монозиготных и гетерозиготных близнецов.

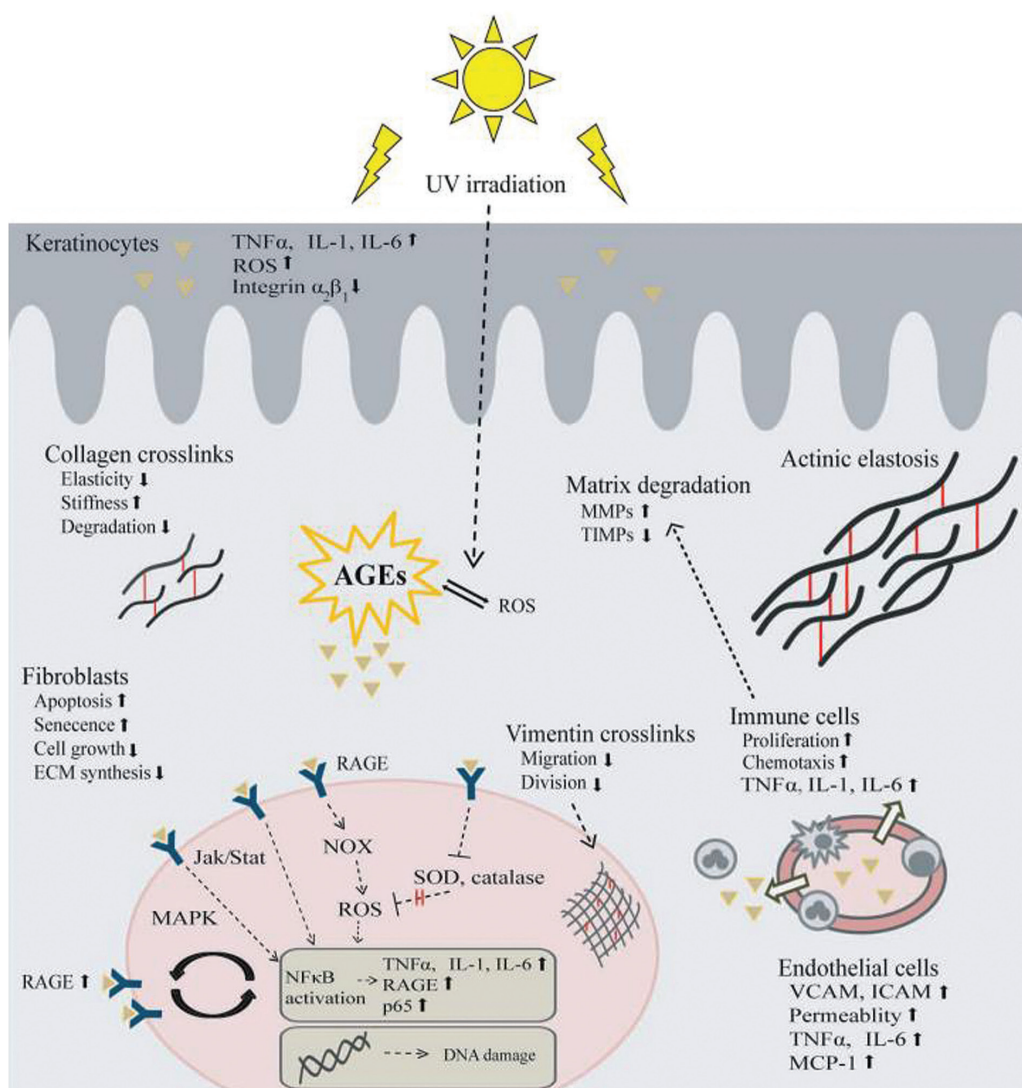


Рис. 1. Образование AGEs снаружи и внутри клеток кожи [3]

Продукты гликирования как биомаркеры старения кожи. Роль гликационного стресса в развитии фотостарения

Кожа из-за ее легкой доступности дает ученым прекрасную возможность для неинвазивного исследования процесса гликации путем использования характерных аутофлуоресцентных свойств AGEs [9–11]. Накопление AGEs в коже тщательно изучено и обнаружено не только при диабете, но и при хронологическом старении. Участки кожи, где проходил процесс гликации, демонстрировали явление аутофлуоресценции и имели признаки наибольшего хронологического старения у здоровых людей, не имевших такой патологии, как сахарный диабет.

М. Ichihashi и соавт. [9] рассматривают гликационный стресс как фактор, влияющий на возрастные изменения в коже и обусловленный определенными функциональными и структурными перестройками.

Фотостарение и гликационный стресс являются основными причинами деструктивных изменений кожного покрова. Процесс гликации происходит в тот момент, когда сахара, такие как глюкоза или фруктоза, вступают с белком в неферментативную реакцию, образуя гликированный белок. Затем образуются конечные продукты гликации (AGEs), которые могут накапливаться в тканях. AGEs могут связываться с рецепторами (RAGE), тем самым вызывая воспалительные изменения в коже и других тканях. Гликационный стресс может быть вызван многими факторами, в том числе воздействием УФ-света, который резко усиливает накопление AGEs. AGEs изменяют коллаген, уменьшают эластичность кожи, способствуя формированию морщин.

AGEs накапливаются в коже и могут быть обнаружены с помощью метода аутофлуоресценции (AF). Исследования под руковод-

ством проф. Y. Yonei на 136 здоровых японских женщинах, показали, что уровень AF значительно увеличивается с возрастом [9, 11].

Гликационный стресс включает в себя ряд различных химических реакций, например, реакцию Майяра, представляющую собой неферментативную необратимую реакцию сахара и белка. В результате этой реакции может образовываться большое количество конечных продуктов усиленной гликации. Промежуточными продуктами являются основания Шиффа и продукты Амадори. Модифицированные белки, образуя Шиффовы основания (азометины) – N-замещенные имины, органические соединения с общей формулой: $R^1R^2C = NR^3$, где R^3 – алкил или арил, а не H), в которых азот связан с арильной или алкильной группой, но не с водородом.

Шиффовы основания – обратимые соединения, генерируемые в результате взаимодействия сахара, такого как глюкоза, и лизина или аргинина (аминокислоты) или N-концевой аминокислоты в белке. Шиффовы основания формируют более стабильные гликозилированные продукты, называемые продуктами Амадори. Например, соединение гликированного гемоглобина (HbA1c) является необратимым кетоаминном, формирующимся в результате гликации гемоглобина.

Общая реакция разделена на три части: начальная реакция, образование промежуточных продуктов и расширенная реакция.

Промежуточными продуктами являются 3-дезоксиглюкозон, глиоксаль, метилглиоксаль, гликолевый альдегид, глицеральдегид.

При увеличении внутриклеточной концентрации глюкозы происходит негативное влияние на митохондрии, проявляющееся избыточным образованием фумаровой кислоты (это химическое соединение с формулой $HO_2CCH=CHCO_2H$). Фумаровая кислота является транс-изомером. В свою очередь, фумаровая кислота быстро реагирует с цистеином – аминокислотой в белках, образуя S-(2-сукцинил) цистеина (2SC).

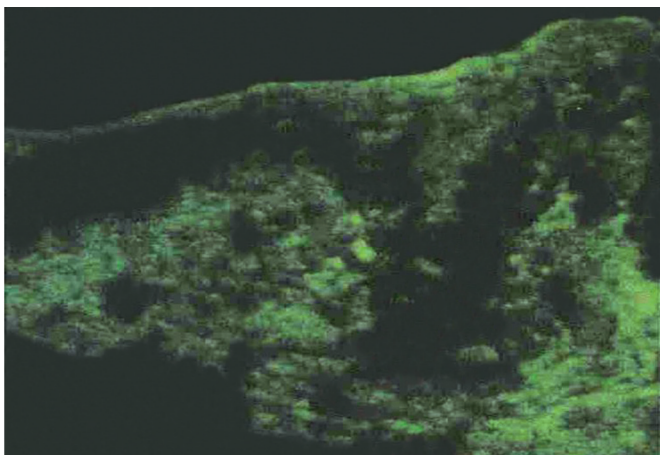


Рис. 2. Распределение CML в коже человека. Флюоресцентный иммуногистохимический анализ с использованием анти-CML-поликлональных антител кролика. Зеленый флюоресцентный цвет указывает на наличие карбоксиметиллизина в эпидермальном слое [9].

Гликационный стресс также включает в себя вторичные, или производные, реакции. Результатом этих реакций являются три основных диабетических осложнения: невропатия, нефропатия и ретинопатия. Эти заболевания характеризуются накоплением AGEs в ткани. Гликационный стресс экстремально возрастает у пациентов с гипергликемией, когда концентрация глюкозы в плазме крови превышает 9 ммоль/л, и также может возрастать в ответ на альдегидное разрушение вследствие чрезмерного потребления алкоголя, гипертриглицеридемии или гиперлипидемии (накопления липопротеинов низкой плотности – ЛПНП) и холестеринемии.

Гликация генерирует различные вещества, которые помогают распознать гликационный стресс [10, 11]. Например, HbA_{1c} и гликоальбумин продуцируют продукты Амадори и основания Шиффа, которые используются в качестве маркеров для диабетической оценки. Другие AGEs, используемые в качестве маркеров гликационного стресса, в том числе N(6)-карбоксиметиллизин (CML), пентозидин, пирролин, GA-пиридин, Nε-карбоксиэтил-лизин (CEL), Nω-карбоксиметил-аргинин (CMA) и 2-(2-фурил)-4(5)-(2-фурил)-1H-имидазол.

Карбоксиметиллизин не является флюоресцентным белком и может наблюдаться у больных диабетом, а также у пациентов с сильным окислительным стрессом. Он образуется в результате окислительного разложения продуктов Амадори или непосредственного добавления глиоксаля к лизину. Карбоксиметиллизин вступает в реакцию с коллагеном. В свою очередь коллаген, измененный под воздействием CML в коже человека, индуцирует апоптоз. CML присутствует в коже, в том числе в эпидермальном слое, в котором метаболизм выше, нежели в более глубоких слоях. CML с помощью флюоресцентных анти-CML-поликлональных антител кролика может быть обнаружен при флюоресцентной микроскопии [12].

Пентозидин также является распространенным поздним продуктом гликации, он обладает флюоресцентными свойствами.

В дополнение к нарушению функции клеток с помощью белковых модификаций, AGEs могут также связываться со специфическими рецепторами для поздних продуктов усиленной гликации (RAGE) [10, 13, 14]. Рецептор для AGEs (RAGE) может играть патогенетическую роль, изменяя внутриклеточные сигналы и ответы. Происходит активация клеточных сигналов, генерирующих цитокины при воспалении. Однако множество других рецепторов клеточной поверхности, помимо RAGE, распознают AGEs в качестве лиганда (агента, соединяющегося с рецептором).

Одним из таких внутриклеточных показателей передачи сигнала, усиливающего окислительный стресс и активацию транскрипции, является универсальный фактор транскрипции (NF-κB), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение его регуляции вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака, который непосредственно влияет на MAP-киназный путь передачи сигнала. Стимулирующий агент активизирует сигнальный путь NF-κB, при этом IκB (ингибиторный белок) фосфорилируется под действием киназы IKK (IκB-киназы), что приводит к деградации IκB под действием 26S протеасомы. При этом NF-κB высвобождается от ингибирующего комплекса, транслоцируется в ядро и активирует

транскрипцию контролируемых генов. В эндотелиальных клетках сосудов поздние продукты усиленной гликации (AGEs) стимулируют рецепторно-индуцированный сигнал, который запускает экспрессию гена, в ходе которой наследственная информация от гена преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок, а именно в фактор роста эндотелия сосудов – VEGF (vascular endothelial growth factor), являющийся сигнальным белком, вырабатываемым клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (роста новых сосудов в уже существующей сосудистой системе).

Хотя RAGE, как правило, связаны с клеточной мембраной, некоторые рецепторы могут быть расположены вне клетки (растворимые RAGE). Растворимый рецептор RAGE может связываться с AGE, действуя в качестве приманки, тем самым ингибируя активацию RAGE на клеточных мембранах. Следовательно, наличие растворимого RAGE может указывать на сопротивление или устойчивость к гликационному стрессу.

Накопление поздних продуктов AGEs, таких как CML (карбоксиметиллизин), в каждом покрове в значительной степени провоцирует гликационный стресс в коже. Последние исследования показали, что карбонилированный белок, находящийся в наружном слое эпидермиса, меняет оптические характеристики кожных клеток за счет уменьшения их прозрачности и пожелтения кожи. В слое кожи, где клетки быстро обновляются, белок K10 образуется путем дифференцировки кератиноцитов, которые восприимчивы к образованию AGEs [12, 15, 16].

Морщины появляются на лице после 30 лет, в тот момент, когда меняется состав белков, эластиновых волокон, волокон коллагена и фибробластов, генерируемых в дерме, в результате воздействия солнечного излучения. Малая доза солнечного излучения повышает концентрацию металлопротеиназ (внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса), в результате происходит изменение регуляции NF-κB и AP-1 и, как следствие, разрушение коллагена и эластина и уменьшение образования проколлагена типа I [17, 18].

NF-κB активируется УФ-излучением. В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Стимулирующий агент активизирует сигнальный путь NF-κB, при этом IκB фосфорилируется под действием киназы IKK (IκB-киназа), что приводит к деградации IκB в результате действия 26S-протеасомы.

В ромбовидной коже шеи антитела к AGEs откладываются в сгустки в средних и верхних слоях дермы. Такие изменения характерны при солнечном эластозе. Глыбы могут быть выявлены при окрашивании эластина с помощью метода Ван Гизона. УФВ-излучение стимулирует производство и выброс воспалительных цитокинов, таких как IL-1α, IL-6, TNFα, из кератиноцитов в эпидермисе. В свою очередь цитокины стимулируют фибробласты в дерме. Увеличивается образование мРНК и синтез матричных металлопротеиназ MMP-1, MMP-3 или MMP-9 – ферментов, разрушающих коллаген и эластиновые волокна. MMP-1, как известно, расщепляет на части фибриллярный белок, следовательно, играет решающую роль при формировании морщин. Эластаза – это ещё один фермент, быстро гидролизующий, т.е. разрушающий, эластин. При ингибировании эластазы уменьшается образование УФ-индуцированных морщин у экспериментальных животных.

С учетом сигнальных путей MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), т.е. учитывая группы мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, а также апоптоз и другие процессы, антиоксиданты могут эффективно предотвращать образование морщин.

Антигликационные стратегии для предотвращения старения кожи

Поскольку AGEs – важный патогенетический фактор при диабете и старении, разработка стратегий против данных продуктов остается в центре научных интересов [18]. Вещества, способные препятствовать накоплению AGEs, частично изучены. Некоторые из них уже проходят апробацию в клинических испытаниях. Они включают в себя как вещества, ингибирующие образование AGEs, так и вещества, нарушающие структуру AGEs. Немаловажную роль в борьбе с AGEs имеет снижение калорийности потребляемой пищи и увеличение физических нагрузок. У мышей уменьшение калорийности потребляемой пищи увеличивает продолжительность жизни и замедляет течение многих возрастных дисфункций.

Аминогуанидин был открыт одним из первых в качестве вещества, ограничивающего образование AGEs [19]. Это соединение не имеет никакого влияния на AGEs на поздних стадиях гликации. Пиридоксамин – еще один инструмент в борьбе с AGEs. Пиридоксамин представляет собой изоформу естественного витамина В₆. Это соединение участвует в декарбоксилировании и трансаминировании, тормозит образование продуктов Амадори. В клинических испытаниях пиридоксамин показал многообещающие результаты при диабетической нефропатии. Пероральный прием пиридоксамина привел к мощному ингибированию повреждения коллагена кожи у крыс-диабетиков. Однако его потенциал при старении кожи человека требует глубокого изучения.

Установлены химические вещества и ферменты, способные распознавать и разрывать шивки в реакции Майяра. Такими химическими «AGE-выключателями» являются диметил-3-фенилтиазолиновый хлорид (ALT-711), N-фенацилтиазолин и N-фенацил-4,5-диметилтиазолин. Зарегистрированы достаточно перспективные результаты в борьбе с сердечно-сосудистыми осложнениями при старении и сахарном диабете, но их реальная способность расщеплять существующие белковые шивки в тканях человека остается под вопросом.

Фруктозамин-3-киназа (FN3K) является относительно новым ферментом и в настоящее время изучается [20, 21]. Ученые ищут способ компенсации недостатка FN3K. После 7 лет исследований в лаборатории “Chanel” найдено вещество, стимулирующее выработку этого фермента. «Активный ингредиент из листьев сурианы приморской позволяет оптимизировать реакции дегликации коллагена, т.е. в буквальном смысле сохранить упругость и эластичность кожи», – объяснила глава лаборатории Кристель Лассер. Изданная отваром из этих листьев местные жители Индонезии лечили сахарный диабет, а теперь этот уникальный ингредиент стал ключевым для создания антивозрастных средств [20].

Питание является важным фактором при старении кожи. Диетическое уменьшение калорийности играет большую роль в профилактике накопления AGEs в организме человека. Диетические ограничения могут существенно снизить содержание AGEs у крыс и мышей в коллагене кожи. Соблюдение диеты представляет собой не всегда выполнимое требование для пациента, однако ограничение потребления «глюкозотоксинов» и улучшение качества потребляемой пищи является более реалистичной и выполнимой задачей. «Глюкозотоксины», поступающие в организм с пищей, значительно увеличивают концентрацию системных медиаторов воспаления: IL-6 и С-реактивного белка, т.е. имеют диабетогенный, нефротоксичный и атерогенный эффект [22–24]. К сожалению, нет достоверных клинических исследований, доказывающих влияние диетических ограничений на старение кожи человека.

Питание может влиять на процесс старения путем изменения экспрессии гена. Точный механизм влияния ограничения калорийности на процесс старения по-прежнему является предметом исследований. Возможно, происходит снижение регуляции передачи сигналов mTOR (mammalian target of rapamycin) и повышение регуляции экспрессии гена *CIP-1*. Внутриклеточный протеин mTOR является сигнальным элементом, регулирующим развитие и гипертрофию мышечных волокон.

Эти методы лечения представляют собой применение таких веществ, как ингибиторы AGEs, – веществ, разрушающих AGEs, которые увеличивают обмен веществ AGEs и антагонистов AGE-рецепторов. Одним из таких ингибиторов AGEs является амингуанидин, но применение этого препарата влечет высокую частоту побочных эффектов. Смесь растительных экстрактов ромашки, боярышника, хауттоийнии сердцелистной и листьев винограда является весьма эффективной для ингибирования образования AGEs *in vitro*, у экспериментальных животных, а также в клинических исследованиях.

Экстракты розмарина, расторопши, шалфея, майорана, имбиря, душистого перца, корицы, зеленого чая, куркумы, граната, яблока, черники и бурых водорослей являются ингибиторами AGEs при местном применении на коже человека [24, 25].

В сравнительном исследовании протестированы экстракты 24 трав и специй в связи с их способностью ингибировать гликацию альбумина *in vitro*. В результате экстракты специй зарекомендовали себя как более сильные ингибиторы гликозилирования, чем растительные экстракты. Экстракты имбиря, корицы, душистого перца и гвоздики являются мощным оружием в борьбе с гликацией. Экстракты шалфея, майорана и розмарина также эффективны, но в меньшей степени. Экстракт розмарина обладает мощными антиоксидантными и бактерицидными свойствами, он подавляет УФ-индуцированные металлопротеиназы. Спиртовой экстракт из листьев розмарина ингибирует окислительные изменения в поверх-

ностном слое кожи и защищает кожу от повреждения свободными радикалами. Исследования показали, что куркумин обладает противовоспалительными свойствами, является мощным антиоксидантом и препятствует выработке конечных продуктов глубокого гликозилирования. При местном применении геля с куркумином на фотоповрежденной коже в течение 3–6 мес произошло клиническое улучшение многих параметров фотостарения: уменьшение кератоза, осветление лентигозных пятен, улучшение текстуры кожи и уменьшение мелких морщин [26].

Другим важным ингибитором гликации является α -липовая кислота (ALA), которая является естественным антиоксидантом. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 33 женщин, которые использовали в течение 12 нед 5% крем с ALA на одной половине лица и 0,3% кофеин Q10 с 0,03% ацетил-L-карнитином на другой стороне лица, выявилось статистически значимое уменьшение периорбитальных морщин на стороне, где использовали крем с ALA.

Карнозин (β -аланил-L-гистидин) – дипептид, состоящий из остатков аминокислот β -аланина и гистидина. Обнаружен в высоких концентрациях в мышцах и тканях мозга. Исследования показали, что карнозин имеет свойства антиоксиданта. Доказана активность карнозина в удалении активных форм кислорода, а также $\alpha\beta$ -ненасыщенных альдегидов, образующихся из суперокисленных жирных кислот клеточных мембран в процессе окислительного стресса. Он является ингибитором гликации. В результате исследований установлено, что пероральный прием пищевых добавок с карнозином может улучшить внешний вид кожи, включая уменьшение мелких морщин [26].

Астрагалозид, выделенный из корня астрагала, значительно подавляет генерацию карбоксиметиллизина (CML), образующегося в процессе реакции Майяра и являющегося самым распространенным поздним продуктом гликации, а также пентозидина, флуоресцентного продукта гликации. К веществам, приводящим к нарушению образования AGEs, относятся производные тиазола, такие как N-фенацилтиазолин (фенилтиазолин) и N-фенацил-4,5-диметилтиазолин.

Таким образом, существует достаточно доказательств того, что AGEs играют важную роль в процессе старения кожи. Процесс гликации наблюдается при старении кожи и сопровождается сшиванием волокон коллагена и эластина, что приводит к потере эластичности кожи и способствует старению. Процесс оседания в тканях гликозилированного коллагена и эластина необратим, поэтому профилактика гликации, включающая в себя снижение потребления сахаров и жесткий контроль гликемии, является лучшей стратегией. Внешние факторы, такие как пребывание на солнце, ускоряют оседание AGEs в тканях, следовательно, ограничение чрезмерного воздействия солнечного излучения на кожу является также профилактикой старения. Есть многочисленные исследования веществ, уменьшающих чрезмерное накопление AGEs в тканях [24–27]. Некоторые из этих исследований уже показали положительный эффект в терапии диабетических осложнений, однако четких клинических исследований этих анти-AGEs-стратегий в борьбе со старением кожи человека пока нет, поэтому перед нами огромное поле деятельности для будущих научных открытий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 17(2): 20–4.
 - 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): 178–83.
 - Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука; 2008.
 - Емельянов В. В., Максимова Н. Е., Мочульская Н. Н., Черешнев В. А. Неферментативное гликозилирование белков: химия, патофизиология, перспективы коррекции. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010; 1: 3–15.
- Остальные источники литературы см. в References.*

REFERENCES

- Ichihashi M., Ueda M., Budiyanto A., Bito T., Oka M., Fukunaga M., Tsuru K., Horikawa T. UV-induced skin damage. *Toxicology*. 2003; 189(1–2): 21–39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821280>
- Zouboulis C.C., Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin. Dermatol.* 2011; 29(1): 3–14. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.07.001.
- Gkogkolou P., Bohm M. Advanced glycation end products. Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012; 4(3): 259–70.

4. Ohshima H, Oyobikawa M, Tada A. Melanin and facial skin fluorescence as markers of yellowish discoloration with aging. *Skin Res. Technol.* 2009; 15(4): 496–502.
5. Olisova O.Yu., Andreeva E.V. Once again on the problem of hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2014; 17(2): 20–4. (in Russian)
6. Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Hyperpigmentation of the skin: modern views on the etiology and pathogenesis (part 1). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(3): 178–83. (in Russian)
7. Monnier V.M. Intervention against the Maillard reaction in vivo. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 419(1): 1–15.
8. Ott C., Jacobs K., Hauke E., Navarrete Santos A., Grune T., Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014; 2(1): 411–29. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.016.
9. Ichihashi M., Yagi M., Nomoto K., Yonei Y. Glycation stress and photo-aging in skin. *J. Anti-Aging Med.* 2011; 8(3): 23–9. Available at: <http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2011/8%283%292329en.pdf>
10. Loughlin D.T., Artlett C.M. Precursor of advanced glycation end products mediates ER-stress-induced caspase-3 activation of human dermal fibroblasts through NAD(P) H oxidase 4. *PLoS One.* 2010; 5(6): e11093.
11. Corstjens H., Dicantio D., Muizzuddin N., Neven A., Sparacio R., Declercq L., et al. Glycation associated skin autofluorescence and skin elasticity are related to chronological age and body mass index of healthy subjects. *Exp. Gerontol.* 2008; 43(7): 663–7. DOI: 10.1016/j.exger.2008.01.012.
12. Kawabata K., Yoshikawa H., Saruwatari K., Akazawa Y., Inoue T., Kuze T., et al. The presence of N(ε)-(Carboxymethyl) lysine in the human epidermis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1814(10): 1246–52. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.06.006.
13. Fleming T.H., Humpert P.M., Nawroth P.P., Bierhaus A. Reactive metabolites and AGE/RAGE-mediated cellular dysfunction affect the aging process: a mini-review. *Gerontology.* 2011; 57(5): 435–43. DOI: 10.1159/000322087.
14. Ramasamy R., Yan S.F., Schmidt A.M. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response—the evidence mounts. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86(3): 505–12. DOI: 10.1189/jlb.0409230.
15. Fan X., Sell D.R., Zhang J., Nemet I., Theves M., Lu J., et al. Anaerobic vs aerobic pathways of carbonyl and oxidant stress in human lens and skin during aging and in diabetes: A comparative analysis. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49(5): 847–56. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.003.
16. Nagai R., Fujiwara Y., Mera K., Yamagata K., Sakashita N., Takeya M. Immunochemical detection of N-ε-(carboxyethyl)lysine using a specific antibody. *J. Immunol. Methods.* 2008; 332(1–2): 112–20. DOI: 10.1016/j.jim.2007.12.020.
17. Xue M., Rabbani N., Thornalley P.J. Glyoxalase in ageing. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2011; 22(3): 293–301. DOI: 10.1016/j.semcdb.2011.02.013.
18. Ichihashi M., Ando H. The maximal cumulative solar UVB dose allowed to maintain healthy and young skin and prevent premature photoaging. *Exp. Dermatol.* 2014; 23(Suppl. 1): 43–6. DOI: 10.1111/exd.12393.
19. Van Schaffingen E., Collard F., Wiame E., Veiga-da-Cunha M. Enzymatic repair of Amadori products. *Amino Acids.* 2012; 42(4): 1143–50. DOI: 10.1007/s00726-010-0780-3.
20. Farris P.K. Innovative cosmeceuticals: sirtuin activators and anti-glycation compounds. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011; 30(3): 163–6. DOI: 10.1016/j.sder.2011.05.004.
21. Wu X., Monnier V.M. Enzymatic deglycation of proteins. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 419(1): 16–24.
22. Hori M., Kishimoto S., Tezuka Y., Nishigori H., Nomoto K., Hamada U., Yonei Y. Double-blind study on effects of glucosyl ceramide in beet extract on skin elasticity and fibronectin production in human dermal fibroblasts. *J. Anti-Aging Med.* 2010; 7(11): 129–42. Available at: [http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2010/7\(11\)129-142.pdf](http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2010/7(11)129-142.pdf)
23. Yonei Y., Yagi M., Hibino S., Matsuura N. Herbal extracts inhibit Maillard reaction, and reduce chronic diabetic complications risk in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Anti-Aging Med.* 2008; 5(10): 93–8. Available at: [http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2008/5\(10\)93-98.pdf](http://www.anti-aging.gr.jp/english/pdf/2008/5(10)93-98.pdf)
24. Yonei Y., Miyazaki R., Takahashi Y., Takahashi H., Nomoto K., Yagi M., et al. Anti-glycation effect of mixed herbal extract in individuals with pre-diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J. Anti-Aging Med.* 2010; 7(5): 26–35.
25. Gkogkolou P., Bohm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol.* 2012; 4(3): 259–70. DOI: 10.4161/derm.22028.
26. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging (2 tons). St.Petersburg: Science; 2008. (in Russian)
27. Emelyanov V.V., Maksimova N.E., Mochulskaya N.N., Chereshev V.A. Non-enzymatic glycosylation of proteins: chemistry, pathophysiology, correction prospects. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. Russian Journal (Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevicheskoy khimii)*. 2010; 1: 3–15. (in Russian)

Поступила 13.04.17

Принята к печати 26.07.17

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

УДК 616.5-003.829-085.849.19

Круглова Л.С., Иконникова Е.В.

ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ КОЖИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (часть 2)

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, Россия

Представлен краткий обзор литературы основных методов терапии гиперпигментации на основе современных научных публикаций. В обзоре отражены основные тенденции применения наружных средств, лазерной и светотерапии, а также возможности комбинации некоторых методов лечения.

Ключевые слова: обзор литературы; гиперпигментация; мелазма; лазер; лазерная терапия; меланин; лентиго.

Для цитирования: Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современный взгляд на методы коррекции (часть 2). *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(4): 248–251. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-248-251>

Kruglova L.S., Ikonnikova E.V.

NONNEOPLASTIC HYPERPIGMENTATION OF THE SKIN: MODERN VIEWS ON METHODS OF CORRECTION

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

A brief literature review of the main methods of treatment of hyperpigmentation on the basis of modern scientific publications is presented. The overview reflects the main trends in the use of external treatment, laser and light therapy, and the possibility of a combination of some methods of treatment.

Keywords: hyperpigmentation; melasma; laser; laser therapy; melanin; lentiginos.

For citation: Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Hyperpigmentation of the skin: modern views on methods of correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(4): 248–251. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-248-251>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09 March 2017

Accepted 15 May 2017