

АНТИОКСИДАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО

В. Лысенко^{1, 2},

Я. Нарциссов², кандидат физико-математических наук,

И. Корсунская³, доктор медицинских наук, профессор

¹ГКБ №14 им. В.Г. Короленко

²Научно-исследовательский институт цитохимии
и молекулярной фармакологии

³Центр теоретических проблем физико-химической
фармакологии РАН, Москва

E-mail: i89163539842@mail.ru

Излагается современное понимание патогенеза витилиго, подробно представлены данные литературы о нарушении (ослаблении) при нем механизмов антиоксидантной защиты в коже, обоснована целесообразность включения в схемы лечения этого поражения кожи средств с антиоксидантными свойствами. Приводятся собственные данные об эффективности такого подхода.

Ключевые слова: витилиго, антиоксиданты, оксидативный стресс.

Витилиго – хроническое заболевание, проявляющееся возникновением на коже очагов депигментации вследствие снижения уровня меланина или полного его отсутствия. Патогенез витилиго до конца не выяснен. Существует ряд теорий о механизме развития данного заболевания, но ни одна из них полностью не доказана. Сегодня признают полиэтиогичность витилиго: его возникновение связывают с генетической предрасположенностью, иммунными и биохимическими нарушениями, что послужило основой для выдвигания разных концепций патогенеза заболевания: нейрогенной (нейроэндокринной), аутоиммунной (иммунной), генетической, теории аутодеструкции (саморазрушения), биохимических нарушений (оксидативного стресса) [1–3].

Наиболее актуальной представляется относительно недавняя теория оксидативного стресса, которая согласуется с мнениями многих зарубежных авторов, показавших наличие при витилиго дисбаланса между окисляющими воздействиями и антиоксидантной защитой (АОЗ) кожи.

В норме процессы образования и распада активных форм кислорода (АФК) в организме находятся в равновесии, что позволяет защищать клеточные структуры от повреждения и обеспечивает выполнение ими важных сигнальных функций. Организм человека осуществляет контроль уровня АФК (супероксид анион кислорода, перекись водорода, гидроксилрадикал), используя специальную систему защиты – антиоксиданты.

Антиоксидантная система включает механизмы вне- и внутриклеточной защиты, представленной неферментными субстанциями (природными антиоксидантами) – каротиноидами, токоферолами, аскорбиновой кислотой, карнозином, мочевой кислотой, глутатионом и истинными ферментами – супероксиддисмутазой (СОД), каталазой, глутатионпероксидазой (ГП), тиоредоксинредуктазой, глутатионредуктазой, глутатион-S-трансферазой. Дисбаланс между окисляющими воздействиями и АОЗ кожи при витилиго возникает либо из-

за недостаточности антиоксидантной системы, либо из-за чрезмерной стимуляции продукции АФК, которые влияют на основные звенья метаболизма (фосфорилирование, модуляция факторов транскрипции, метаболизм кальция, гидролиз фосфолипидов).

Под воздействием триггеров, таких, как ультрафиолетовое (УФ) излучение, психоэмоциональный стресс, изменения периферической нервной системы, снижается активность ферментов АОЗ – каталазы и тиреоидинредуктазы – и избыточное накопление в коже больных витилиго свободных радикалов – токсических предшественников меланина, еще больше усугубляющих нарушения в окислительно-восстановительном статусе с возникновением оксидативного стресса в эпидермисе, что, в свою очередь, приводит к повреждению меланоцитов и возникновению депигментированных участков [6–9].

Так, исследования окислительных процессов *in vitro* и *in vivo* в культуре клеток из очагов витилиго выявили наличие в ней высокого содержания H_2O_2 на фоне сниженной концентрации эпидермальной каталазы. Еще в 1990 г. при попытке культивирования меланоцитов, взятых у больных витилиго [9], было обнаружено, что для успешного роста клеток необходимо присутствие в культуре ткани экзогенной каталазы, что свидетельствует о неполноценности системы АОЗ и влиянии оксидантных агентов на меланоциты при витилиго. Исследования *in vivo* доказали, что каталаза способствует укреплению культуры меланоцитов и способна восстанавливать их функциональную активность после воздействия H_2O_2 .

В 1997 г. V. Maresca и соавт. изучали роль экзогенного оксидативного стресса при витилиго. В ходе исследования выявлено, что в культуре клеток кожи у больных витилиго активность антиоксидантных ферментов – каталазы, СОД, концентрация внутриклеточного витамина Е и убихинона в 4–5 раз ниже, чем в культуре, выращенной на основе меланоцитов здоровых доноров. Авторы выявили также связь между степенью повреждения меланоцитов и изменением активности ферментов АОЗ [5].

Е. Hristakawa и V. Gadjeva (2001) также исследовали изменение окислительно-восстановительных процессов, происходящих в организме пациентов с витилиго. Они обнаружили в сыворотке их крови более высокое, чем в группе контроля, содержание продуктов перекисного окисления липидов на фоне пониженной активности каталазы. Использование у них антиоксидантов привело к нормализации измененных показателей системы прооксидантов-антиоксидантов и стабилизации патологического процесса в коже [4].

По данным зарубежных исследователей, у пациентов с витилиго значительно снижены содержание $CoQ_{10}H_2$, витамина Е, глутатиона и активность каталазы при значительном возрастании количества окисленного глутатиона. В то же время активность СОД, ГП и убихинона сохранялась на тех же уровнях, что и у лиц без витилиго [10].

Дефицит антиокислителей, особенно липофильных, $CoQ_{10}H_2$, витамина Е приводит к недостатку полиненасыщенных жирных кислот в эпидермисе и стимулирует процесс перекисного окисления липидов. Неустойчивость внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса и существенное истощение ферментативных и неферментативных антиокислителей являются показателями оксидативного стресса, приводящего к повреждению клеток эпидермиса.

Как известно, под лучами лампы Вуда (УФ-лучи спектра А с длиной волны 351 нм) пораженные витилиго участки кожного покрова имеют характерную флюоресценцию [11]. Это происходит вследствие того, что в эпидермисе таких пациентов аккумулируются миллимолярные уровни H_2O_2 с последующей дезактивацией фермента дегидратазы и нарушением процесса рециркуляции 1-эритро-5-, 6-, 7-, 8-тетрагидриоптерина. Появляющиеся в результате продукты окисления – 6- и 7-биооптерин – обеспечивают характерный эффект свечения участков витилиго. Далее 6-биооптерин и сепиаптерин подвергаются под действием УФ-лучей спектров А и В окислению до птерил-6-карбоксихислоты,



Рис. 1. До лечения



Рис. 2. После 1-го курса терапии

которая, в свою очередь, в избытке накапливается в эпидермисе пораженной витилиго кожи.

Кроме того, повышенное содержание H_2O_2 в коже при витилиго может стимулировать процессы гидроксильного окисления, в ходе которых тирозин или экзогенные монофенолы преобразуются до соответствующих катехолов, которые, в свою очередь, могут окисляться до о-хинонов [12] и провоцировать экспрессию тирозиназы (или допаоксидазы) [13] с истощением глутатиона, вызывая несостоятельность глутатионзависимых механизмов детоксификации хинона с последующим накоплением о-хинона.

Степень связи о-хинона с белками, таким образом, оказывается в зависимости от конкуренции между межмолекулярным взаимодействием с сульфгидрильными группами протеинов и внутримолекулярным взаимодействием с цепями аминогрупп. Необходимо учитывать, что катехолы, полученные из эстрогенов, могут также служить суррогатным субстратом тирозиназы и потенциально провоцировать образование гаптенных [14].

H_2O_2 -зависимое увеличение уровней фенолов/катехолов конкурирует с тирозином за окислительное преобразование тирозиназой, что может играть главную роль в патогенезе идиопатического витилиго [15].

Безусловно, описанные биохимические механизмы – лишь малая часть изменений, лежащих в основе патогенеза витилиго. Однако представление о них позволяет понять доминирующую роль нарушения окислительно-восстановительного равновесия в патогенезе данного дерматоза, доказать развитие окислительного стресса в коже таких пациентов и обосновать необходимость применения у пациентов с витилиго средств заместительной антиоксидантной терапии. Нами при витилиго был использован комплекс заменимых аминокислот – L-цистин, L-глутаминовая кислота и глицин, оказывающих выраженное антиоксидантное, детоксикационное, радиопротекторное действие. Установлено, что данный комплекс регулирует внутриклеточный пул восстановленного глутатиона и уровень активности глутатион-SH-зависимых ферментов (GSH). Отмечаются его выраженные антигипоксический и детоксикационный эффекты. Указанные аминокислоты низкотоксичны, не обладают местнораздражающими свойствами. Комплекс



Рис. 3. После 4-го курса терапии

способен повышать уровень GSH, активность глутатион-S-трансферазы и ГП, что значительно усиливает АОЗ организма. Механизм антигипоксического действия комплекса заключается в снижении индуцируемой им эндогенной GSH гипервосстановленности начального участка дыхательной цепи и восстановлении тем самым способности образования аденозинтрифосфата в первом пункте окислительного фосфорилирования. Усиление процессов детоксикации обусловлено его индуцирующим действием на внутриклеточный уровень GSH-зависимых ферментов.

При выборе такого подхода к лечению витилиго мы учитывали, что при естественном УФ-облучении увеличивается количество свободных радикалов, повреждающих меланоциты, а также снижается уровень антиоксидантов в коже, что проявляется очагами депигментации и, следовательно, названный комплекс аминокислот может нормализовать АОЗ.

Аминокислотный комплекс Элтацин (L-цистин – 70,0 мг, L-глутаминовая кислота – 70,0 мг, глицин – 70,0 мг) назначают больным витилиго сублингвально по 1 таблетке 3 раза в день на срок не менее 8 нед с повтором каждые 1,5–2 мес. В промежутках между курсами целесообразно назначение иммуномодулирующего препарата Полиоксидоний по 0,006 мг внутримышечно 2 раза в неделю.

Под наблюдением находились 102 больных в возрасте от 3 до 72 лет. Клинический эффект получен после первых 8 нед лечения у 77% больных, из которых у 47% отмечено торможение прогрессирования и сглаживания границ очагов витилиго и у 30% – изменение цвета участков депигментации, появление окрашивания по типу вкраплений. У 23% больных положительной динамики не отмечено, но при этом не зафиксировано новых очагов. У части больных более выраженный эффект репигментации наблюдался при повторных курсах лечения (рис. 1–3). Каких-либо побочных реакций не отмечалось.

Таким образом, данный метод лечения витилиго, направленный на усиление АОЗ организма, научно обоснован, достаточно эффективен, безопасен и может быть использован у больных с этим видом поражения кожи.

Литература

1. Биохимия. Под ред. Е.С. Северина / М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2003; с. 508.
2. Бухарина Е. Гиперпигментация: причины и следствия // *Kosmeticheskaya International*. – 2004; 1: 4–8.
3. Кошевенко Ю.Н. Кожа человека / Т. I. – М.: Медицина. – 2006; с. 27–9.

4. Hristakiwa E., Gadjeva V. Oxidative stress in patients with vitiligo. Abstracts of the 10th Congress of the EADV. – Munich, 2001; 234.

5. Диев К., Коляденко Е.В., Кравченко А.В. Витилиго: современное состояние проблемы. Новые этиологически обоснованные подходы к терапии // *Косметология*. – Вересень, 2005; 3.

6. Schallreuter K., Moore J., Wood J. et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* – 1999; 4: 91–6.

7. Schallreuter K., Pittelkow M. Defective calcium uptake in keratinocytes cell cultures from vitiligo skin // *Arch. Dermatol. Res.* – 1988; 280: 137–9.

8. Schallreuter K., Pittelkow M., Wood J. EF_h hands calcium binding regulates the thioredoxin reductase/thioredoxin electron transfer in human keratinocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1989; 162: 1311–6.

9. Schallreuter K., Wood J., Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo // *J. Invest. Dermatol.* – 1991; 97: 1081–5.

10. Park D., Na G., Lee S. et al. Department of Dermatology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea, Korean // *J. Dermatol.* – 2003; 41 (5): 592–6.

11. Prota G. Melanins and Melanogenesis. San-Diego, CA: Academic Press, 1992.

12. Palumbo et al. Nitrite- and peroxide-dependent oxidation pathways of dopamine: 6-nitrodopamine and 6-hydroxydopamine formation as potential contributory mechanisms of oxidative stress- and nitric oxide-induced neurotoxicity in neuronal degeneration // *Chem. Res. Toxicol.* – 1999; 12: 1213–22.

13. Kasraee B. et al. (2006), Retinoic acid synergistically enhances the melanocytotoxic and depigmenting effects of monobenzylether of hydroquinone in black guinea pig skin // *Exp. Dermatol.* – 2006; 15: 509–14.

14. Ito S., Kato T., and Fujita K. (1988). Covalent binding of catechols to proteins through the sulfhydryl group // *Biochem. Pharmacol.* – 1988; 37: 1707–10.

15. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. Wiete Westerhof1* and Marco d'Ischia Color Foundation, Landsmeer. The Netherlands Department of Organic Chemistry and Biochemistry, University of Naples Federico II, Naples, Italy // *Pigment Cell Res.* – 20; 345–59. Review article.

ANTIOXIDANTS IN THE TREATMENT OF VITILIGO

V. Lysenko^{1,2}; Ya. Nartsissov, Candidate of Physicomathematical Sciences²; Professor I. Korsunskaya, MD³

¹V.G. Korolenko City Clinical Hospital Fourteen;

²Research Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology;

³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

The paper outlines the current understanding of the pathogenesis of vitiligo, presents in detail the data available in the literature on the impaired (weaker) skin antioxidant protection mechanisms in this pathology, and provides a rationale for the incorporation of antioxidant drugs into treatment regimens for this skin lesion. The authors give their data on the efficiency of this approach.

Key words: vitiligo, antioxidants, oxidative stress.