

Коррекция гиперпигментации: методы, проверенные временем, и новые тренды

Ирина Деева, к.м.н., врач-биофизик, научный советник компании «Мартинес Имидж»

Евгений Радионов, врач-косметолог, руководитель учебно-методического центра «Мартинес Имидж»

Москва

Меланоциты – клетки, которые синтезируют кожный пигмент меланин – это весьма чувствительные структуры. Ученые иногда сравнивают меланоцит со «сторожевым псом» кожи, реагирующим на все негативные воздействия. Хотя главным стимулом для синтеза меланина в меланоцитах служит ультрафиолетовое излучение, он также может активизироваться в ответ на воспаление, механическое раздражение, инфекционное заболевание или проведение процедур, сопровождающихся травмированием кожи (пилинг, мезотерапия, чистка лица, пластические операции, нанесение на кожу токсических веществ и т.д.). Особенно высок риск возникновения гиперпигментации у смуглых людей, пигментные клетки которых очень активно реагируют на любые стрессовые воздействия. На пигментацию могут влиять женские половые гормоны – эстрогены, поэтому гиперпигментация иногда появляется во время беременности и при приеме гормональных препаратов. Ряд внутренних заболеваний и определенные лекарства также приводит к усилению пигментации.

Новые открытия в борьбе с гиперпигментацией

Помимо профилактических мероприятий, лимитирующих воздействие на кожу факторов, стимулирующих пигментацию, основным методом борьбы с ней является отбеливание кожи. Для эффективного отбеливания необходимо воздействие по двум направлениям:

- уменьшение накопления меланина в коже с помощью специфической депигментирующей терапии;
- отшелушивание рогового слоя.

До недавнего времени считалось, что самым эффективным способом замедления меланогенеза является блокирование активности тирозиназы – ключевого фермента синтеза меланина. Однако оказалось, что после блокировки фермента в клетке включаются другие механизмы, запускающие экспрессию гена тирозиназы, последующую сборку белка на рибосомах и дальнейшее распределение меланина в коже. Поэтому сегодня уместно говорить о том, что для эффективного снижения гиперпродукции кожного пигмента необходимо действовать одновременно по нескольким направлениям:

- Регулировать транскрипцию меланин-синтезирующих ферментов.
- Обеспечивать посттрансляционную модификацию меланин-синтезирующих ферментов.
- Снижать каталитическую активность меланин-синтезирующих ферментов.
- Препятствовать трансферу (переносу) меланосом в кератиноциты.
- Ускорять смену клеточных популяций в эпидермисе и десквамацию кожи.

Регуляция транскрипции меланин-синтезирующих ферментов

Поистине революционным стало недавнее открытие ученых (A new mechanism of action for skin whitening agents: binding to the peroxisome proliferator-activated receptor, J. W. Wiechers, A. V. Rawlings, C. Garcia, C. Chesné, P. Balaguer, J. C. Nicolas, S. Corre and M.-D. Galibert, International

Journal of Cosmetic Science, 27 (2), 123), предоставившее косметологам принципиально новую возможность тормозить меланогенез на этапе транскрипции генов, находящихся в ядерном аппарате меланоцитов и инициирующих синтез меланина. Это открытие легло в основу создания инновационного биокомплекса O.D.A.White (Sederma, Франция)

O.D.A.White блокирует меланогенез за счет:

- «модулирования информации» во время транскрипции генов пигмент-образующих ферментов;
- изменения работы внутриклеточных «переносчиков информации», инициирующих синтез меланина.

Главным компонентом биокомплекса O.D.A.White является октадецендионовая кислота, которую получают методом биоферментации олеиновой кислоты растительного происхождения.

O.D.A.White блокирует рецепторы PPAR γ , которые располагаются на оболочке ядер меланоцитов. Через эти рецепторы гормональные и другие внешние сигналы передаются внутрь ядра. PPAR γ активируются особыми молекулами – лигандами, и запускают синтез мРНК ферментов меланогенеза в процессе транскрипции ДНК.

O.D.A.White не позволяет лигандам активировать PPAR γ и таким образом блокирует образование мРНК и последующий синтез тирозиназы (схема 1).

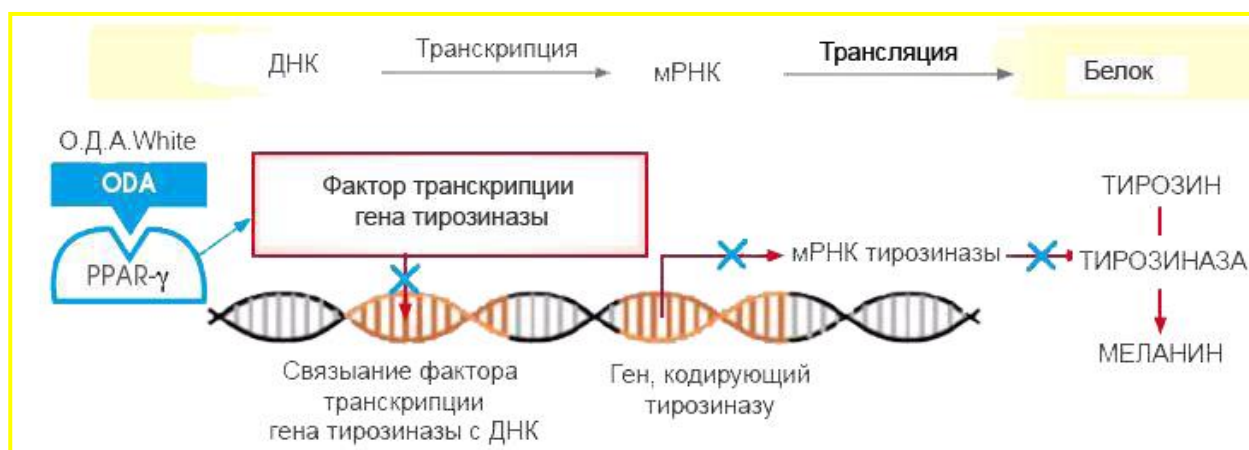


Схема 1. Механизма действия комплекса O.D.A.White.

Специальные тесты, проведенные в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, подтвердили, что биокомплекс O.D.A.White:

- тормозит синтез мРНК тирозиназы (рис. 1);
- снижает количество тирозиназы (рис. 2);
- уменьшает содержание меланина в меланоцитах.

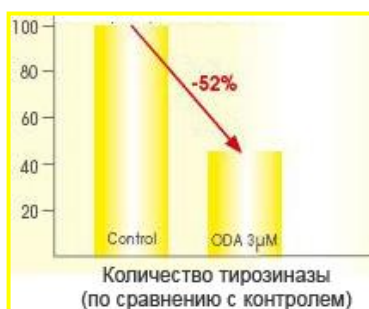


Рис. 1.

Снижение количества мРНК

тирозины под действием O.D.A.White.

Рис. 2. Снижение количества тирозиназы под действием O.D.A.White.

В ходе специальных экспериментов с участием добровольцев оценивали отбеливающую способность биокомплекса O.D.A.White. Результат исследования показал, что при использовании крема с биокомплексом O.D.A.White у 76% добровольцев количество меланина уменьшилось на 21,2%.

Посттрансляционная модификация меланин-синтезирующих ферментов

После того как белок-тирозины собран из аминокислот на рибосомах, он еще не обладает способностью инициировать синтез меланина, то есть находится в неактивной форме. Работа фермента должна запускаться в необходимом месте и в нужное время. Процесс активации тирозиназы, который называется посттрансляционной модификацией, осуществляется в результате присоединения к молекуле фермента фосфатной группы (фосфорилирования). Реакция фосфорилирования осуществляется протеинкиназой-С (ПКС), для активации которой необходимы ионы Ca^{2+} .

Хорошо известно, что ионы кальция (Ca^{2+}) являются внутриклеточными мессенджерами, необходимыми для запуска различных биохимических реакций. Изменение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме вызывает клеточный ответ, а также изменяет активность внутриклеточных ферментов. Таким образом, модулируя так называемый «кальциевый поток», можно влиять на различные биологические процессы, протекающие внутри клетки.

В коже поступление Ca^{2+} внутрь клеток регулируется катехоламинами, секретируемыми кератиноцитами. При взаимодействии катехоламинов с α -адренорецепторами меланоцитов открываются кальциевые каналы, через которые ионы Ca^{2+} поступают внутрь клеток и запускают фосфорилирование тирозиназы.

Таким образом, блокируя кальциевые каналы, можно предотвратить активацию тирозиназы и тем самым уменьшить синтез меланина (Рис. 3).



Рис. 3. Блокада кальциевых каналов предотвращает активацию тирозиназы.

Помимо активации ПКС, ионы Ca^{2+} необходимы для связывания α -MSH с меланокортиновыми рецепторами MC1R меланоцитов. Взаимодействие α -MSH с MC1R активирует в клетках фермент аденилатциклазу, что приводит (через увеличение cAMP) к активации протеинкиназы А (PKA). PKA служит транскрипционным фактором для гена MITF.

Несколько лет назад было установлено (Ebanks J.P., Wickett R.R., Boissy R.E. Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complex coloration. Int.J.Mol.Sci., 2009, 10 4066-4087), что MITF находится в центре целой сети транскрипционных факторов и сигнальных путей, контролирующих выживание, пролиферацию и дифференциацию меланобластов и меланоцитов. Кроме того, под его контролем находятся и основные ферменты меланогенеза, а также белки, определяющие транспорт меланосом. Таким образом, MITF играет центральную роль в синтезе меланина, биогенезе меланосом и их транспорте.

Совсем недавно ученые обнаружили (Michelle Hines, Tiffany Florence, David Gan Botanical formulations. A method of reducing melanogenesis US Patent 8481090 B2, 2013.), что такое

соединение как диацетилболдин, выделенное из коры чилийского дерева болдо (*Peumus boldus*), является антагонистом α -адренорецепторов, блокирует поступление ионов Ca^{2+} внутрь меланоцитов и, как следствие, тормозит активацию синтезированной полипептидной цепи тирозиназы за счет подавления процесса ее фосфорилирования. Предполагается также, что диацетилболдин опосредованно может влиять и на работу транскрипционного фактора MITF.

На основе диацетилболдина был создан нетоксичный биотехнологический комплекс LUMISKIN, который, как было показано в исследованиях *in vitro*, статистически значимо снижает образование меланина в коже (рис. 4).

Контроль	LUMISKIN 4%
	
Хорошо заметна меланиновая пигментация на уровне базальной мембраны, а также всех слоев эпидермиса.	В присутствии LUMISKIN синтез меланина значительно снижается. Также заметно уменьшилось количество меланина во всех слоях эпидермиса.

Рис. 4 Снижение синтеза меланина в присутствии биокомплекса LUMISKIN.

Эффективность отбеливающего действия LUMISKIN подтверждена при испытании на 20 добровольцах европеоидной расы. После 8 недель применения комплекса было отмечено:

- осветление кожи лица - у 71% добровольцев;
- осветление кожи тела - у 75% добровольцев;
- выравнивание цвета кожи лица - у 65% добровольцев.

В другом клиническом исследовании принимали участие 22 добровольца европеоидной расы, имевших старческие пигментные пятна на руках. Средний возраст добровольцев составил 58 лет. Дважды в день в течение 8 недель испытуемым на кожу одной руки наносили эмульсию, содержащую 4% биокомплекса LUMISKIN. На вторую руку наносили крем-плацебо. В результате эксперимента установлено, что LUMISKIN уменьшает пигментацию на 23% (фото 1).



Фото 1. Уменьшение пигментации под действием биокомплекса LUMISKIN.

Снижение каталитической активности меланин-синтезирующих ферментов

Это традиционный способ контроля избыточной активности ферментов меланогенеза, который лежит в основе отбеливающего действия популярных косметических ингредиентов – гидрохинона, арбутина, койевой и аскорбиновой кислот, флавоноид-содержащих экстрактов и др.

Один из новых примеров ингредиентов, влияющих на активность тирозиназы, - ALGOWHITE, разработан французской компанией CODIF. Это биотехнологический комплекс с выраженным осветляющим действием, который получают из экстракта бурой водоросли фукуса пузырьчатого (*Ascorphyllum nodosum*). Испытывая ежедневное воздействие УФ-лучей, это растение сумело выработать систему регуляции своей пигментации и защиты клеток от повреждения ультрафиолетовыми лучами и свободными радикалами.

Выделенный из фукуса биокомплекс ALGOWHITE обладает следующими эффектами:

- снижает синтез меланина в коже за счет торможения активности тирозиназы и блокировки связывания эндотелина со специфическим рецептором;
- осветляет пигментные пятна за счет усиления миграции меланина в роговой слой эпидермиса и мягкого ферментного отшелушивания корнеоцитов;
- нейтрализует свободные радикалы и защищает клеточные мембраны от повреждения активными формами кислорода.

Среди ингредиентов, влияющих на каталитическую активность тирозиназы, также обращает на себя внимание новая, более активная форма азелаиновой кислоты – азелоглицин. Азелоглицин является продуктом биосинтеза и представляет собой молекулу глицина, связанную с калийной солью азелаиновой кислоты. Это соединение, присоединяясь к амино- и карбокси-группам тирозина, препятствует его взаимодействию с активным центром фермента тирозиназы, то есть действует как конкурентный ингибитор фермента. Кроме того, азелоглицин ингибирует синтез ДНК и активность митохондрий, тем самым оказывая антипролиферативное и цитотоксическое действие по отношению к меланоцитам и себоцитам.

Нарушение трансфера меланосом в кератиноциты

Пигментация кожи зависит также от нескольких процессов, прямо не связанных с синтезом меланина в меланосомах. Важнейшую роль в формировании окраски кожи играет трансфер меланосом из меланоцитов в кератиноциты, а также процессинг (созревание) меланосом внутри кератиноцитов. Если перенос меланосом из клетки в клетку нарушается, кожа становится существенно светлее.

Сегодня учеными создаются активные ингредиенты, влияющие на образование дендридов (отростков) меланоцитов и их «прорастание» к окружающим кератиноцитам. Уже исследована эффективность метилофиопогонанона В и centaурейдина, которые вызывают дезорганизацию микротрубочек в цитоплазме меланоцитов, ответственных за передвижение меланосом.

Обнаружено, что на трансфер меланосом в кератиноциты влияет и такой известный витамин как ниацинамид (В₃), растительным источником которого может быть, например, гибискус.

Еще один путь, тормозящий передачу меланосом в кератиноциты, - блокирование рецепторов, активируемых протеазой-2 (PAR-2) в кератиноцитах (в меланоцитах они отсутствуют). Показано, что воздействие на PAR-2 ингибиторов сериновых протеаз уменьшает инкорпорацию и фагоцитоз меланосом кератиноцитами. Неспособность клеток захватывать пигмент-содержащие везикулы приводит к их аккумуляции в меланоцитах и по механизму обратной связи снижает интенсивность образования меланина.

В качестве натуральных источников ингибиторов протеазы сегодня рассматриваются экстракты, получаемые из соевых бобов, хлореллы, гибискуса, лимона, почек дуба.

Ускорение смены клеточных популяций и десквамации

Способность различных соединений ускорять обновление клеточных популяций эпидермиса и/или разрушать меланин давно используется с целью осветления кожи. Химические агенты, применяемые для эксфолиации (альфа- и бета-гидроксикислоты, линолевая кислота и ретиноиды), стимулируют удаление верхних, пигментированных слоев кожи, что выравнивает ее тон и делает более светлой.

Доминирующей тенденцией последних лет является внедрение в широкую эстетическую практику новых косметических процедур – комбинированных пролонгированных пилингов, которые обеспечивают не только деликатную, эффективную эксфолиацию кожи, но и стимулируют ее быструю регенерацию и ревитализацию.

Одной из новейших технологий является процедура, в которой комбинируется три вида пилинга (механический, химический мультикислотный и энзимный), что позволяет получить мощный и продолжительный терапевтический эффект.

На первом этапе такой процедуры проводится микродермабразия скрабом с кристаллами оксида алюминия и глюконатом железа. Использование этого скраба является подготовкой кожи к химическому пилингу, поскольку облегчает и делает более равномерной пенетрацию органических кислот. Благодаря содержанию глюконата железа скраб способствует восстановлению водного баланса эпидермиса, а также усиливает биологические эффекты витамина С (выравнивание цвета кожи, стимуляция синтеза коллагена и др.).

Второй этап – мультикислотный пилинг. Использование калиброванной смеси гликолевой, молочной, винной, лимонной, миндальной, салициловой, муциновой и аскорбиновой кислот обеспечивает контролируемое химическое повреждение определенных слоев кожи и стимулирует их регенерацию более эффективно, чем любой монопрепарат. Кроме того, комбинированный пилинг обладает меньшим раздражающим действием, чем каждый из его ингредиентов по-отдельности.

Завершающим этапом процедуры является энзимный пилинг. Протеолитические ферменты, используемые в энзимном пилинге, разрушают корнеодесмосомы, связывающие клетки эпидермиса между собой. В результате усиливается десквамация корнеоцитов, происходит обновление клеток и мощное увлажнение кожи.

Примером инновационного ингредиента для проведения энзимного пилинга может служить биокомплекс X-PRESSIN - новая стабилизированная форма папаина, разработанная компанией BASF, в которой фермент подвергается поперечному сшиванию молекулами карбомера (рис. 5). Стабилизированные поперечно-сшитые молекулы протеолитического фермента обладают повышенной устойчивостью, лучше проникают в кожу и способны оказывать *воздействие* на протяжении 12 недель. Комплекс папаин-карбомер дополнительно стабилизируется альгинатом натрия из морских водорослей, известного смягчающим и успокаивающим действием. Нетоксичный и гипоаллергенный альгинат натрия уменьшает потенциальное раздражение, которое может вызывать фермент.

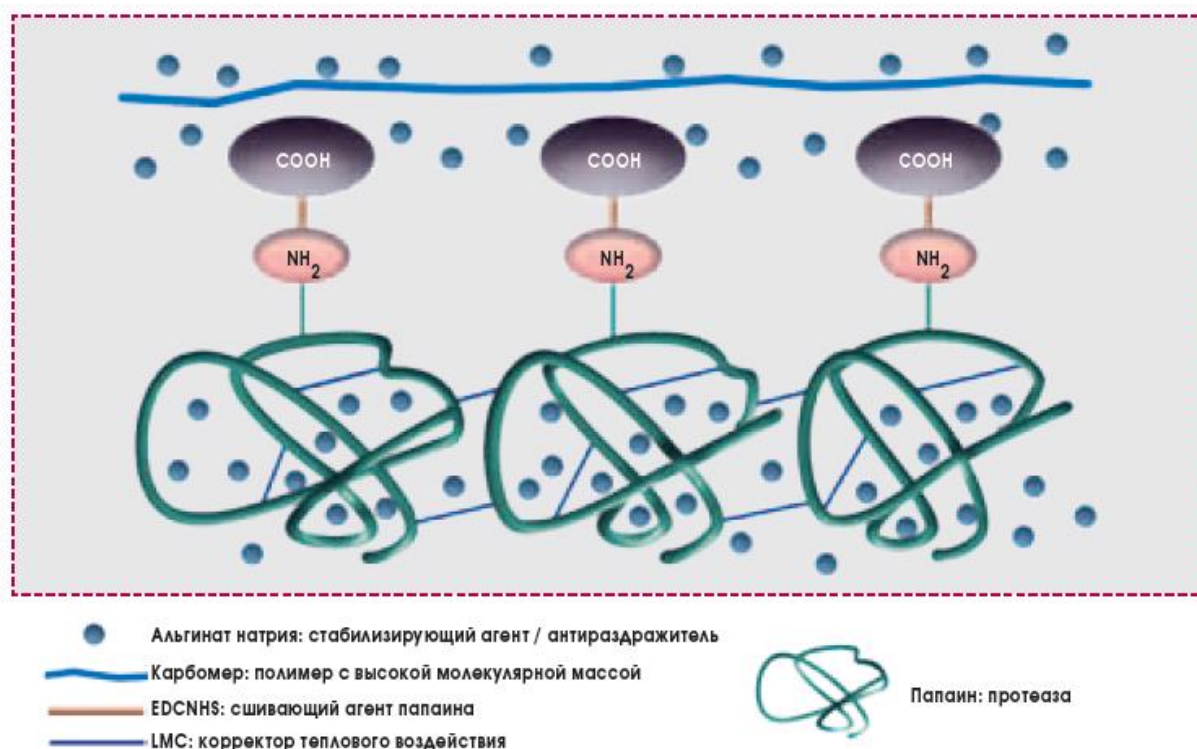


Рис. 5. Структура биоконплекса X-PRESSIN.

Современные пилинги обычно содержат не только эксфолианты, но и дополнительные ингредиенты, ускоряющие постпроцедурное восстановление кожи – витамины, питательные вещества и сигнальные молекулы. Для того чтобы повысить эффективность функциональных ингредиентов очень важно использовать инновационные системы доставки активных ингредиентов в кожу.

Один из примеров нового подхода к таргетингу (нацеливанию ингредиента на клетку-мишень) – это обеспечивающий инкапсулирование активов биоконплекс X50 компании Infinites, в основе создания которого лежит технология ITD (Intelligent Targeting Devices).

Инкапсулирование компонентов косметических препаратов имеет множество преимуществ:

- активные компоненты из капсул высвобождаются постепенно, что позволяет добиться их длительного действия;
- капсула изолирует активные ингредиенты от других компонентов и от кислорода, что увеличивает стабильность и предотвращает окисление;
- благодаря инкапсулированию можно добиться высоких концентраций активных ингредиентов в составе косметического средства;
- инкапсулирование обеспечивает адресную доставку активного ингредиента к клеткам-мишеням.

Сложный комплекс X50 (рис. 6) представляет собой двойную капсулу из сополимера полимолочной и гликолевой кислот (PLGA). Эта «умная» капсула проникает глубоко в кожу и сама по себе способна оказывать регенерирующее действие на клетки. В состав двухслойной капсулы дополнительно введен еще один компонент – липопептид, который представляет собой комплекс пантотеновой кислоты, гептапептида и меди (Cu). Биоконплекс X50 оказывает свое действие в глубине кожи и является стимулятором синтеза волокон коллагена и эластина в дерме.



Рис. 6. Биокомплекс X50.

Таким образом, использование отработанных временем и современных технологий контроля за синтезом и распределением кожного пигмента, а также новых комплексных методов эксфолиации с пролонгированными ревитализующим действием позволяет косметологам эффективно корректировать признаки нежелательной гиперпигментации кожи пациентов.

Отбеливание кожи с помощью косметических средств

Поскольку меланогенез является сложным и тонко сбалансированным процессом, в котором задействованы разные типы клеток кожи и другие структуры кожи, мероприятия по отбеливанию должны быть направлены как на снижение интенсивности производства и регуляцию распределения меланина, так и на создание условий для обновления кожи с целью удаления отложившегося пигмента.

Для решения первой задачи проводят 8-12 профессиональных отбеливающих процедур с использованием топических депигментирующих препаратов. Для решения второй задачи после завершения курса отбеливающих уходов выполняют 4-6 процедур поверхностного пилинга. Лечение должно сопровождаться адекватной фотозащитой кожи.

Клинический пример

Пациентка М. 61 год. Обратилась к косметологу для устранения гиперпигментации. При осмотре обнаружены множественные лентигозные высыпания на открытых участках тела (лицо, шея, декольте, плечи, спина), единичные крупные пигментные пятна с четкими контурами в области щек, а также признаки старения кожных покровов (утолщение, неровность поверхности и грубый микрорельеф), купероз и повышенная чувствительность кожи (фото 2).

Назначения: 8 процедур профессионального отбеливания кожи Perfection White Expertise (Ericson Laboratoire), действие которых направлено на механизм транскрипции и последующей активации полипептидной цепи тирозиназы и торможение меланогенеза.

Затем для удаления клеток, содержащих пигмент, было проведено 4 процедуры комбинированного пилинга Enzymacid (Ericson Laboratoire) с интервалом в 1 неделю.

Параллельно проводился домашний уход:

- Гоммаж «Мелано-Клер» Ericson Laboratoire использовался дважды в неделю для выравнивания цвета и поверхности кожи.
- Отбеливающая сыворотка «Мелано-Стоп» Ericson Laboratoire, действующая комплексно на основные этапы меланогенеза, применялась ежедневно в течение 3-х месяцев.
- Фотозащита и ежедневный уход за кожей осуществлялся при помощи питательного отбеливающего крема «Нутри-Перфект» SPF 30 Ericson Laboratoire.

Результат проведенной терапии представлен на фотографии (фото 3).



Фото 2. Пациентка М. до лечения гиперпигментации.



Фото 3. Пациентка М. через 3 месяца после начала лечения гиперпигментации.

Врезка 1. Некоторые гипермеланозы в практике косметолога

Список гипермеланозов довольно обширен, однако косметологу чаще всего приходится сталкиваться с хлоазмой, веснушками, лентиго, поствоспалительной пигментацией.

Хлоазма (мелазма)

Коричневые или светло-коричневые пятна, появляющиеся на лице в большинстве случаев во время беременности («маска беременности»), при приеме гормональных контрацептивов или вследствие иных причин. Появление мелазмы объясняется врожденной повышенной чувствительностью меланоцитов к стимулирующим воздействиям – ультрафиолетовому излучению, эстрогенам и т.п. Гиперпигментация, возникшая во время беременности, в большинстве случаев проходит самостоятельно через некоторое время после родов. Для устранения гиперпигментации, возникшей на фоне приема гормональных контрацептивов, необходимо перейти на другие методы контрацепции.

Веснушки

Веснушками называют светло-коричневые, рыжие, желтые пятнышки, появляющиеся на коже в весенне-летний период. Веснушки нельзя устранить раз и навсегда, так как их

появление обусловлено генетическими особенностями меланогенеза. Поэтому важным условием успешной борьбы с веснушками является заблаговременное применение УФ-фильтров, использование шляп с широкими полями, сокращение времени пребывания на солнце.

Лентиго

Это коричневые или светло-коричневые пятна, слегка возвышающиеся над поверхностью кожи. В области лентиго наблюдается сочетание гиперпигментации и гиперкератоза (утолщение рогового слоя). Различают солнечное лентиго, являющееся одним из признаков повреждения кожи УФ-излучением, и старческое лентиго, появляющееся обычно в пожилом возрасте.

Поствоспалительная пигментация

Пигментация на месте воспалительного процесса является частым следствием угревой болезни, а также одним из возможных осложнений после проведения косметических процедур.

Гиперпигментацию могут провоцировать:

- процедуры, вызывающие истончение рогового слоя (все виды пилинга, лазерная шлифовка, дермабразия);
- процедуры, сопровождающиеся травмированием кожи (инъекции, введение имплантов, чистка лица, пластические операции);
- процедуры, провоцирующие раздражение кожи (все виды эпиляции, косметические средства с токсическим или раздражающим действием).

Врезка 2. Краткие сведения о меланогенезе

Меланин синтезируется в меланоцитах, которые представляют собой довольно крупные клетки, располагающиеся в контакте с базальной мембраной в соотношении примерно один меланоцит на десять базальных кератиноцитов. За счет наличия многочисленных цитоплазматических отростков (дендритов), находящихся между клетками эпидермиса, меланоциты имеют звездчатую форму. Каждый меланоцит связан клеточными мостиками (десмосомами) с базальной мембраной, окружающими кератиноцитами и друг с другом. Меланоцит и связанные с ним кератиноциты образуют функциональную единицу меланогенеза (EMU – Epidermal Melanin Unit), в которую может входить 30-40 кератиноцитов. Механизм образования меланина чрезвычайно сложен. Меланин синтезируется из аминокислоты тирозина при участии ферментов тирозиназы, TRP-1 и TRP-2.

Схема 2. Ключевые этапы синтеза и транспортировки меланина.



1. Кератиноциты под действием внешних и внутренних факторов-триггеров секретируют сигнальные молекулы, например, эндотелин и α -меланоцит стимулирующий гормон (α -MSH).
2. Сигнальные молекулы фиксируются на специфических рецепторах меланоцитов, запуская синтез меланина в меланосомах.
3. Меланин синтезируется в меланосомах из аминокислоты тирозина при участии фермента тирозиназы, который под ее влиянием превращается в ДОФА-хинон через ДОФА. Затем синтезируются черно-коричневые пигменты (эумеланины) и серосодержащие пигменты (феомеланины) желтого и красного цвета.
4. Меланосомы постепенно мигрируют к окончаниям дендритов и, достигнув зрелости, посредством фагоцитоза, попадают в кератиноциты.
5. Внутри кератиноцитов меланин окисляется, меланосомы распределяются вокруг ядра для защиты ДНК клетки.
6. Кератиноциты с находящимся внутри меланином постепенно мигрируют в верхние слои эпидермиса.
7. Когда клетки достигают рогового слоя и превращаются в корнеоциты, формируется окончательная окраска кожи.