

## ОСНОВНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПИИ СТАРЕНИЯ КОЖИ

Чибирова Т.Т.

*Институт биомедицинских исследований - филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН», Владикавказ, e-mail: tamaramerdenova@mail.ru*

Старение кожи - это сложный биологический процесс, на который влияет сочетание внутренних и внешних факторов. Возрастная кожа характеризуется наличием морщин, неровного тона, потерей эластичности и истончением. Здоровье кожи считается одним из основных факторов, отражающих общее благополучие и восприятие здоровья людьми, поэтому в последние десятилетия были разработаны антивозрастные стратегии для борьбы с признаками старения. В статье проведен анализ зарубежных работ, отражающих основные направления профилактики и торможения процессов старения кожи. Поиск научных статей был выполнен по электронной базе данных PUBMED по следующим основным ключевым словам: «старение кожи», «профилактика старения», «замедление старения кожи», «антиоксиданты», «витамины», «эстрогены», «оксидативный стресс». В этой статье было рассмотрено влияние антиоксидантов (антиоксидантных ферментов, зеленого чая и алоэ), витаминов (витамина С и витамина Е) и заместительной гормональной терапии (ресвератрола и эквола) на патофизиологические механизмы старения кожи. Понимание этих механизмов и разработка геропротекторных препаратов, воздействующих на важные патогенетические механизмы цепи возрастных изменений, позволит замедлить процессы старения кожи, которые во многом определяют психоэмоциональное состояние человека.

Ключевые слова: старение кожи, профилактика старения, замедление старения кожи, антиоксиданты, витамины, эстрогены, оксидативный стресс.

## MAIN PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF SKIN AGING THERAPY

Chibirova T.T.

*Institute of Biomedical Investigations - the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, e-mail: tamaramerdenova@mail.ru*

Skin aging is a complex biological process influenced by a combination of internal and external factors. Ageing skin is characterized by wrinkles, uneven tone, loss of elasticity and thinning. Skin health is considered one of the main factors reflecting people's overall well-being and perception of health, so anti-aging strategies have been developed in recent decades to combat the signs of aging. This article analyzes foreign works reflecting the main directions of prevention and inhibition of skin aging processes. Scientific articles were searched through the PUBMED electronic database using the following keywords: skin aging, aging prevention, skin aging retardation, antioxidants, vitamins, estrogens, oxidative stress. This article examined the effects of antioxidants (antioxidant enzymes, green tea and aloe), vitamins (vitamin C and vitamin E) and hormone replacement therapy (resveratrol and equol) on the pathophysiological mechanisms of skin aging. Understanding these mechanisms and developing geroprotective drugs that affect important pathogenetic mechanisms of the chain of age-related changes will make it possible to slow down the aging process of the skin, which largely determines the psycho-emotional state of a person.

Keywords: skin aging, aging prevention, skin aging retardation, antioxidants, vitamins, estrogens, oxidative stress.

Кожа - это барьер, отделяющий тело от внешней среды. Кожа выполняет ряд защитных функций, также в жизни каждого человека состояние кожи определяет эстетическое самовосприятие личности. Состояние кожи отражается на субъективном восприятии «молодости» или «старости» и положительно влияет на социальное и гендерное поведение людей [1].

Старение органов и тканей начинается с момента рождения, кожа здесь не исключение. Как самый объемный орган тела кожа отражает состояние внутренних систем организма и с

течением времени проявляет очевидные признаки старения [2]. Поэтому для многих людей, особенно женщин, значительная часть ежедневных расходов приходится на косметические и фармацевтические препараты, способные предотвратить или обратить вспять старение кожи [3]. Этой проблемой занимается целая отрасль - космецевтика, которая разрабатывает методы профилактики и торможения старения кожи.

Целью работы стал анализ научных источников по данным базы PubMed с 2011 по 2021 гг., посвященных изучению механизмов профилактики и замедления старения кожи.

Под влиянием различных факторов кожное старение приводит к истончению и сухости кожи, морщинам, постепенной атрофии дермы, потере эластичности, развитию дряблости и шероховатой текстуры [4].

Хроническое фотоповреждение кожи проявляется внешними признаками старения кожи (фотостарением). Исследования последних 10 лет показали, что повреждение ДНК и окислительный стресс являются наиболее важными механизмами старения кожи, это начальные молекулярные события, которые приводят к большинству типичных гистологических и клинических проявлений хронического повреждения кожи и взаимосвязаны с воспалением. В зависимости от длины волны УФ-лучи подразделяются на УФ-А (320-400 нм), УФ-В (280-320 нм) и УФ-С (200-280 нм). УФ-С обладает свойством ионизации, действуя как сильный мутаген, который в неблагоприятных случаях может вызывать иммуноопосредованные заболевания и рак, но данный спектр излучения на 90% поглощается озоновым слоем. УФ-В вызывает образование пре-витамина D<sub>3</sub> в эпидермальном слое кожи [4]. УФ-А-излучение приводит к снижению выработки и усилению деградации кожного коллагена, что способствует фотостарению. Так, среди всех видов ультрафиолетового излучения наиболее пагубное воздействие на процессы старения оказывает УВ-А [5].

Стратегии, направленные на предотвращение фотостарения, включают избегание солнечного излучения, защиту от солнца с использованием солнцезащитных кремов для блокировки или уменьшения воздействия А- и В-лучей УФ-излучения на кожу, ретиноидов для подавления синтеза коллагеназы и стимулирования выработки коллагена и антиоксиданты, особенно в сочетании с ретиноидами [6].

Сегодня в изучении терапии оксидативного стресса в коже наиболее перспективны следующие группы веществ: антиоксиданты, витамины, а также заместительная гормональная терапия [7] (рис. 1).



Рис. 1. Антиоксиданты и витамины

Антиоксиданты тормозят старение кожи, нейтрализуя уже образовавшиеся АФК. АФК активируют путь митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и впоследствии увеличивают производство матриксных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают коллаген. Актуальна защита от повреждающего воздействия окружающей среды с помощью топических антиоксидантов. Поскольку внешние экологические повреждения кожи, вызывающие преждевременное старение, рак и предраковые заболевания, опосредуются ROS и воспалительными цитокинами, то топические антиоксиданты должны предотвращать это повреждение. Изучаются топические эффекты L-аскорбиновой кислоты (витамина С) и  $\alpha$ -токоферола (витамина Е), антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, кофермента Q10). Изучены свойства некоторых растений в качестве доступного естественного источника антиоксидантов, например зеленого чая и алоэ вера [8]. Так, алоэ вера не только улучшает структуру клеток фибробластов, но и ускоряет процесс

производства коллагена. А зеленый чай при топическом применении оказывает фотозащитный эффект, снижает количество клеток, вызывающих солнечные ожоги, защищает эпидермальные клетки Лангерганса от УФ-излучения и уменьшает повреждение ДНК, образовавшееся после УФ-излучения [9]. Например, главный активный ингредиент зеленого чая, галлат эпигаллокатехина (EGCG) - известный антиоксидант, который помогает бороться с морщинами и омолаживать клетки кожи. В исследовании изучали антивозрастной эффект EGCG и механизм старения кожи, вызванный d-галактозой, на модели мышей. 45 мышей-самцов были разделены на 5 групп и обработаны различными дозами EGCG и витамином С (VitC). Для всех групп, кроме носителя, была создана модель старения, индуцированная d-галактозой (200 мг/кг/день), которую подкожно вводили мышам в течение 8 недель. Результаты показали, что EGCG может всасываться кожей. Состояние кожи в группах мышей, получавших EGCG, улучшилось по сравнению с контрольными группами, уровни окислительного стресса и экспрессия белков эпидермального фактора роста (EGFR) были значительно выше. Все эти данные свидетельствуют о том, что EGCG может эффективно противодействовать старению кожи [10]. N-ацетилцистеин, предшественник антиоксиданта глутатиона, который показал эффективность при лечении сосудистых и несосудистых неврологических расстройств, также повышал сниженную с возрастом регенерацию тканей [11], что указывает на перспективы изучения его применения в качестве геропротектора кожи. Эффективны также антиоксидантные препараты местного действия, включающие, помимо витаминов С и Е, феруловую кислоту и флуректин, а также новые препараты, содержащие L-селенометионин [12] и генестеин [13].

Для исследователей имеет важное значение ответ на вопрос о том, насколько эффективна доставка антиоксидантов непосредственно в кожу путем местного применения, поскольку солнечный свет и поллютанты окружающей среды разрушают витамины С и Е в структуре кожи. Даже минимальное УФ-облучение в 1,6 минимальной эритемной дозе (МЭД) снижает уровень L-аскорбиновой кислоты до 66%, а  $\alpha$ -токоферола - до 75% от нормального уровня. Более поздние исследования показали, что только ультрафиолетовое облучение (0,3 и 0,5 МЭД) снижает уровень  $\alpha$ -токоферола в роговом слое кожи до 51% и 23% от нормального уровня соответственно. Воздействие очень высоких концентраций озона (O<sub>3</sub>) в городской среде снижает уровень эпидермальной аскорбиновой кислоты до 45% и  $\alpha$ -токоферола до 74%. Воздействие 0,5 или 1,0 ppm O<sub>3</sub> (уровни, сравнимые с уровнями в очень загрязненных городах) снижало уровень витамина Е до 77% и 46% соответственно от нормы. Воздействие комбинации MED = 0,3 и O<sub>3</sub> (0,5 ppm) синергетически еще больше снижало уровень  $\alpha$ -токоферола в роговом слое кожи [14].

Одним из необходимых факторов, обеспечивающих топическое применение антиоксидантов, является достижение более высоких их концентраций в коже, чем при пероральном приеме. Для оптимизации чрескожного всасывания и полной активации L-аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -токоферола огромное значение имеет соблюдение точной рецептуры. Оба вещества как антиоксиданты являются по своей сути нестабильными молекулами, и создание эффективной системы местной доставки имеет решающее значение. Многие продукты содержат стабильные этерифицированные производные (для витамина С: аскорбил-6-пальмитат или аскорбил магния фосфат, а для витамина Е: ацетатный или сукцинатный эфир), которые не метаболизируются в коже до активной аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -токоферола, поэтому они практически не обладают активностью [14]. Кроме того, эфирные молекулы аскорбиновой кислоты не всасываются перкутанно. Некоторые из этих этерифицированных производных вызывают контактную аллергию [15]. Существует 32 изомера витамина Е, только 1 из которых эффективен при местном применении - d- $\alpha$  токоферол. Высокие концентрации аскорбиновой кислоты (15%) и  $\alpha$ -токоферола (2-5%) необходимы для обеспечения оптимальной эффективности предзащиты от УФ-повреждений [14].

Предложены новые формы препаратов со стабилизацией витаминов С и Е в микрокапсулах, липосомах и микроэмульсиях [16]. Правильно подобранные топические препараты L-аскорбиновой кислоты и d- $\alpha$ -токоферола сами по себе защищают от УФ-индуцированной эритемы, загара и рака кожи. Препараты, содержащие комбинацию L-аскорбиновой кислоты (15%) с  $\alpha$ -токоферолом (1%), как показала практика, обеспечивают защиту от УФ-индуцированной эритемы и образования тиаминовых димеров в 4 раза выше, чем любой из этих препаратов по отдельности. Добавление феруловой кислоты (содержащейся в высоких концентрациях во всех растениях) оптимально в концентрации 0,5%, оно обеспечивает повышенную стабильность витаминов С и Е. Препараты, содержащие 15% L-аскорбиновой кислоты с 1%  $\alpha$ -токоферола и 0,5% феруловой кислоты или 10% L-аскорбиновой кислоты, 2% флуоректина, 10% L-аскорбиновой кислоты с 2% флуоректина (другой растительный антиоксидант) и 0,5% феруловой кислоты, как было доказано, предотвращают O<sub>3</sub>-индуцированное окислительное повреждение в кератиноцитах человека *in vitro* [17]. Предварительная обработка в течение 24 ч перед воздействием O<sub>3</sub> этими антиоксидантными составами снижает цитотоксичность O<sub>3</sub>, ослабляет O<sub>3</sub>-индуцированное снижение пролиферации, уменьшает O<sub>3</sub>-индуцированное образование HNE и карбонильных белковых аддуктов, уменьшает продукцию ROS, вызванную O<sub>3</sub>. Предварительная обработка этими антиоксидантами также уменьшает O<sub>3</sub>-индуцированную транслокацию NF- $\kappa$ B из цитоплазмы в ядро, где он активирует синтез провоспалительных цитокинов. Таким способом

ОЗ-индуцированное воспаление подавляется. Предварительная обработка этими антиоксидантами также вызывает более сильную и более длительную активацию NRF2, что приводит к большей защите от вызванного ОЗ окислительного стресса благодаря индукции NRF2 собственной антиоксидантной защитной системы клетки. Эти исследования доказывают, что аскорбиновая кислота в сочетании с  $\alpha$ -токоферолом и феруловой кислотой (или аскорбиновая кислота + флуоректин + феруловая кислота) действительно предотвращают вредное воздействие ОЗ-окислительного стресса в кератиноцитах человека. Подобная эффективность была обнаружена в экспериментах с восстановленным человеческим эпидермисом (RHE), подвергнутому воздействию ОЗ [18]. Предварительная обработка перед воздействием ОЗ двумя вышеуказанными антиоксидантными препаратами снижала уровень генерируемых ОЗ ROS, белковых аддуктов HNE и активацию NF- $\kappa$ B с последующим снижением синтеза COX-2 и увеличением активации NRF2. И снова препарат, содержащий  $\alpha$ -токоферол, был более эффективным, чем препарат, содержащий флуоректин. Предварительная обработка кожи человека этими двумя антиоксидантными составами также предотвратила активацию NF- $\kappa$ B, тем самым подавляя активацию MMP-9 и предотвращая ОЗ-индуцированное разрушение коллагена типа I [19]. Это были первые эксперименты, непосредственно показывающие повреждение ОЗ кожи человека и защиту с помощью смесей L-аскорбиновой кислоты. Это влияние ОЗ на уровень коллагена и MMP позволяет предположить, что ОЗ может также влиять на заживление ран, как это было показано ранее на животных [20].

#### *Заместительная гормональная терапия*

Доказательствами важности уровня эстрогенов (Э) являются результаты исследований, когда топическая терапия Э повышает уровень мукополисахаридов и гиалуроновой кислоты в дерме, что улучшает барьерную функцию рогового слоя и оптимизирует площадь поверхности кожи. Применение наружных форм эстрогена, по мнению авторов, может обратить эти изменения вспять. Однако использование фитоэстрогенов может приводить к нарушению баланса между эстрогенами и прогестероном, влияя тем самым на репродуктивную функцию женщин. Исходя из этого мы рассматриваем применение топических фитоэстрогенов исключительно в менопаузальном периоде. Эффекты топически используемых в настоящее время низких доз системных гормонов недостаточно изучены, поэтому существует необходимость изучения местного введения более концентрированных форм гормонов или новых космецевтических агентов, таких как селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM). Сюда можно включить фитоэстрогены, которые стали основными активными ингредиентами в продуктах по уходу за кожей, при работе с кожей на фоне дефицита эстрогенов. Представлены два примера соединений: аналог ресвератрола - 4'-ацетокси-

ресвератрол (Р) и изофлавоноид эквол (Э), участвующих в различных биохимических и молекулярных механизмах *in vitro* и клинических исследований, которые усиливают здоровье кожи человека. Мишенями для Р и Э являются бета-молекулы рецептора эстрогена, которых много в коже (кератиноциты/фибробласты). Р также обладает антиоксидантными свойствами, таким образом, может защищать клетки от окислительного повреждения, связанного с воздействием свободных радикалов и УФ-излучения, за счет снижения экспрессии факторов транскрипции белка активатора (AP-1) и NF-κB и замедляет процесс фотостарения кожи [21].

Другие авторы описывают фитохимические вещества ресвератрол и эквол как самые известные полифенольные фитоэстрогены, имеющие схожие химические структуры и некоторые биологические функции, совпадающие с функциями 17β-эстрадиола. Экспрессия генов кожи человека была проанализирована для 28 различных биомаркеров: тестировались ресвератрол, 4' ацетокси ресвератрол (4AR), R-эквол, рацемический эквол или S-эквол. Активатор сиртуина 1 (SIRT 1) стимулировался только ресвератролом и 4AR. Ресвератрол, R-эквол и рацемический эквол действовали на биомаркеры старения - ядерный фактор пролиферирующих клеток (PCNA), фактор роста нервов (NGF), 5α-редуктазу и кальцийсвязывающие белки S100 A8 и A9. Рацемический эквол и 4AR показали одни из самых высоких уровней для коллагенов, эластина и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы 1 (TIMP 1). S-эквол показал самый низкий уровень эффективности по сравнению с другими соединениями. Аналог 4AR был эффективнее ресвератрола в 1,6 раза. R-эквол и рацемический эквол были почти равны по силе действия, демонстрируя большее ингибирование матричных металлопротеиназ (ММП) по сравнению с ресвератролом или его 4' аналогом, но среди биомаркеров воспаления ресвератрол, 4AR, R-эквол и рацемический эквол продемонстрировали высокое ингибирование. Таким образом, в данном исследовании изученные вещества становятся перспективными факторами геропротекции кожи. Однако необходимы дальнейшие исследования [22].

Таким образом, на основании данных современной литературы, посвященных методам профилактики и замедления процессов старения кожи, можно сделать вывод, что ведущими целями профилактического и терапевтического воздействия являются борьба с оксидативным стрессом и заместительная гормональная терапия.

Понимание механизмов влияния этих средств на профилактику и замедление процессов старения кожи позволит разработать новые, эффективные средства для домашнего и профессионального ухода с целью улучшения эстетического восприятия внешности.

## Список литературы

1. Kazanci A., Kurus M., Atasever M. Analyses of changes on skin by aging. *Skin Res Technol.* 2017. Vol. 23. No. 1. P. 48-60. DOI: 10.1111/srt.12300.
2. Christos C. Zouboulis, Ganceviciene R., Aikaterini I. Liakou, Theodoridis A., Elewa R., Makrantonaki E. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol.* 2019. vol. 37. No. 4. P. 365-372. DOI: 10.1016.
3. Ganceviciene R., I. Liakou A., Athanasios T., Makrantonaki E., C. Zouboulis C. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 1 (4). no. 3. P. 308-19. DOI: 10.4161/derm.22804.
4. Mohania D., Chandel S., Kumar P., Verma V., Digvijay K., Tripathi D., Choudhury K., Mitten S. K., Shah D. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 2017. Vol. 996. P. 71-87 DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5\_7.
5. Lan C.-C.E. Effects and interactions of increased environmental temperature and UV radiation on photoageing and photocarcinogenesis of the skin. 2019. P. 23-27. DOI: 10.1111/exd.13818.
6. Mora Huertas A.C., Schmelzer C.E., Hoehenwarter W., Heyroth F., Heinz A. Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. *Biochimie.* 2016. P. 128-129; 163-173. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.08.010.
7. Zhang S., Duan E. Fighting against Skin Aging The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018 vol. 27. No. 5. P. 729-738. DOI: 10.1177/0963689717725755.
8. Tanuja Y., Mishra S., Das S., Aggarwal S., Rani V. Anticedants and natural prevention of environmental toxicants induced accelerated aging of skin. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015. vol. 39. no. 1. P. 384-391. DOI: 10.1016/j.etap.2014.11.003.
9. R. Korać R., M Khambholja K., Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. 2011. vol. 5. no. 10. P. 164-173. DOI: 10.4103/0973-7847.91114
10. Chen J., Li Y., Zhu Q., Li T., Lu H., Wei N., Huang Y., Shi R., Ma X., Wang X., Sheng J. Anti-skin-aging effect of epigallocatechin gallate by regulating epidermal growth factor receptor pathway on aging mouse model induced by d-Galactose. *Mech Ageing Dev.* 2017. vol. 164. P.1-7. DOI: 10.1016/j.mad.2017.03.007.
11. Bavarsad Shahripour R., Harrigan MR., Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* 2014. vol. 4. no. 2. P. 108-122. DOI: 10.1002/brb3.208.
12. Burke K.E., Zhou X., Wang Y., Commisso J., Keen C.L., Nakamura R.M., Combs G.F. Jr., Wei H. The effects of topical L-selenomethionine on protection against UVB-induced skin cancer when given before, during, and after UVB exposure. *J. Drugs Dermatol.* 2014. vol. 13. no. 10. P. 1214-1223.

13. E. Burke K. Protection From Environmental Skin Damage With Topical Antioxidants. *Clin Pharmacol Ther.* 2019.. vol. 105. no. 1. P. 36-38. DOI: 10.1002/cpt.1235.
14. Burke K E. Mechanisms of aging and development-A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. *Mech Ageing Dev.* 2018.. DOI: 10.1016/j.mad.2017.12.003.
15. Assier H., Wolkenstein P., Grille C., Chosidow O. Contact dermatitis caused by ascorbyl tetraisoalmitate in a cream used for the management of atopic dermatitis. 2014. vol. 71. no. 1. P. 60-61. DOI: 10.1111/cod.12193.
16. Zhou W., Liu W., Zou L., Weilin L., Liu C., Liang R., Chen J. Storage stability and skin permeation of vitamin C liposomes improved by pectin coating. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014. vol. 1. P. 330-337 DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.036.
17. Valacchi G., Sticozzi C., Belmonte G., Cervellati F., Demaude J., Chen N., Krol Y., Oresajo C. Vitamin C Compound Mixtures Prevent Ozone-Induced Oxidative Damage in Human Keratinocytes as Initial Assessment of Pollution Protection. 2015. vol. 13 (10). no. 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0131097.
18. Valacchi G., M Muresan X., Sticozzi C., Belmonte G., Pecorelli A., Cervellati F., Demaude J., Krol Y., Oresajo C. Ozone-induced damage in 3D-Skin Model is prevented by topical vitamin C and vitamin E compound mixtures application. *J. Dermatol Sci.* 2016. vol. 82. no. 3. P. 209-212. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.02.007.
19. Valacchi G., Pecorelli A., Belmonte G., Pambianchi E., Cervellati F., Lynch S., Krol Y., Oresajo C. Protective Effects of Topical Vitamin C Compound Mixtures against Ozone-Induced Damage in Human Skin *J. Invest Dermatol.* 2017. vol. 137. no. 6. P. 1373-1375. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.034.
20. Shin J.-W., Kwon S.-H., Choi J.-Y., Na J.-I., Huh C.-H., Choi H.-R., Park K.-C. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. 2019. vol. 20. no. 9. P. 2126. DOI: 10.3390/ijms20092126.28.
21. Ratz-Lyko A., Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. 2019. vol. 21. no. 2. P. 84-90. DOI: 10.1080/14764172.2018.1469767.
22. D Lephart E. Resveratrol, 4' Acetoxy Resveratrol, R-equol, Racemic Equol or S-equol as Cosmeceuticals to Improve Dermal Health. *Int J. Mol.* 2017. vol. 18. no. 6. P. 1193. DOI: 10.3390/ijms18061193.