

Опыт применения элтамина в терапии витилиго

Врач Е.В. ЖАВОРОНKOBA¹, врач М.А. ГОРНОСТАЕВА, д.м.н., проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

ЦТП ФХФ РАН, Москва

Experience with the use *eltamine* for the treatment of vitiligo

E.V. ZHAVORONKOVA, M.A. GORNOSTAEVA, I.M. KORSUNSKAYA

Centre of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза витилиго, в частности теория биохимических нарушений (оксидативный стресс). Авторами разработана оригинальная методика лечения витилиго элтамином, даны рекомендации по оптимальному применению данного препарата.

Ключевые слова: триггерный механизм, витилиго, оксидативный стресс, депигментация, элтамин.

The authors consider various aspects of etiology and pathogenesis of vitiligo with special reference to the theory of biochemical disturbances (oxidative stress). An original method for the treatment of vitiligo with *eltamine* have been developed. Recommendations for the optimal use of this preparation are proposed.

Key words: trigger mechanism, vitiligo, oxidative stress, depigmentation, eltamine.

Витилиго — хронически протекающий дерматоз, характеризующийся появлением на коже очагов депигментации, при гистологическом исследовании которых обнаруживается отсутствие или снижение содержания меланина. Установлено, что витилиго является аутоиммунным расстройством с потерей пигмента кожей в результате патологических изменений, происходящих в меланоцитах. Что касается патогенеза витилиго, то в настоящее время существует множество теорий, направленных на то, чтобы объяснить механизм развития данного дерматоза, и каждая из них имеет убедительные научные доказательства «за» и «против». Появление витилиго обусловлено генетической предрасположенностью, некоторыми иммунными и биохимическими расстройствами. Все это легло в основу многих теорий о возникновении витилиго. Наиболее популярными и обоснованными являются нейрогенная (нейроэндокринная), аутоиммунная (иммунная), теория аутодеструкции (саморазрушения), генетическая, теория биохимических нарушений (оксидативный стресс) [1–3]. Особое внимание в данной статье будет уделено биохимическим сдвигам при витилиго.

Теорию биохимических нарушений (оксидативный стресс) подтверждает целый ряд зарубежных работ, показывающих, что при витилиго важную

роль играет дисбаланс между окисляющими воздействиями и антиоксидантной защитой кожи. Воздействие множества триггерных факторов, к которым, в частности, относится ультрафиолетовое излучение, психоэмоциональный стресс, изменения в периферической нервной системе, — приводит к возникновению оксидативного стресса. Последний ведет к повреждению меланоцитов и появлению депигментированных участков кожи благодаря избыточному накоплению свободных радикалов, токсичных предшественников меланина или других веществ в эпидермисе в результате снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, таких как каталаза и тиреоидин редуктаза [4–7]. К тому же косвенным подтверждением патологической роли оксидативного стресса в развитии витилиго служат данные о положительном эффекте применения антиоксидантов в лечении витилиго.

Важная роль в развитии данного дерматоза отводится, безусловно, действию триггерных факторов, которые упоминались выше, что приводит к активизации процессов свободнорадикального окисления. В этих условиях в коже накапливаются токсичные предшественники меланина, усугубляющие нарушения в окислительно-восстановительном статусе и приводящие к возникновению оксидативного стресса в эпидермисе. В результате повышается чув-

© Коллектив авторов, 2009

Klin Dermatol Venerol 2009;4:9

¹e-mail: marycor@br.ru

ствительность меланоцитов к оксидативному стрессу, и они погибают. Таким образом, окислительный стресс может быть вызван «реактивными» модификациями молекулы кислорода и иными свободными радикалами. В норме образование и распад активных форм кислорода находятся в равновесии, защищая клеточные структуры от повреждения и обеспечивая выполнение ими важных сигнальных функций. Безусловно, организм человека имеет специальную систему защиты против активных форм кислорода, к которым относят супероксид-анион кислорода, перекись водорода, гидроксил-радикал.

Окислительный стресс как один из причинных факторов был недавно «включен» в патогенез витилиго. К настоящему времени выполнено множество научных работ, подтверждающих связь между возникающими окислительными поражениями и антиоксидантной защитой в организме человека. У больных витилиго многие исследователи выявили избыточное накопление эпидермальной перекиси водорода H_2O_2 , ассоциированное со снижением активности и концентрации эпидермальной каталазы — мощного фермента-антиоксиданта. При изучении окислительных процессов, проводимых *in vivo* на культуре клеток и *in vitro*, в очагах витилиго был обнаружен высокий уровень H_2O_2 на фоне сниженной концентрации эпидермальной каталазы. В исследованиях *ex vivo* доказано, что каталаза способствует укреплению культуры меланоцитов и способна восстанавливать их функциональную активность после воздействия H_2O_2 .

Одним из последствий оксидативного стресса, формирующегося в условиях снижения активности и концентрации эпидермальной каталазы, является изменение гомеостаза кальция в эпидермальных кератиноцитах и меланоцитах. Снижение выработки эпидермального кальмодулина было отмечено в зарубежных исследованиях [8]. Поскольку известно, что H_2O_2 10^{-3} М окисляет метионин и триптофан в белках, было исследовано связывание кальция с кальмодулином в присутствии и в отсутствие H_2O_2 . Результаты показали, что все 4 атома кальция встроились в молекулу кальмодулина. Поскольку окисленный кальмодулин теряет способность активировать АТФазу, деятельность фермента была прослежена в биоптатах пораженной кожи пациентов с острым витилиго и в здоровой контрольной группе. Результаты отражали 4-кратное уменьшение активности АТФазы у пациентов. Компьютерное моделирование неизмененного и окисленного кальмодулина подтвердило потерю всех 4 ионов кальция в их определенных доменах. В конечном итоге опосредованное H_2O_2 окисление подавляет закрепление кальция в кальмодулине, нарушая тем самым гомеостаз кальция и возмущая циркуляцию фенилаланина в эпидермисе пациентов с острым витилиго.

Е. Hristakawa и V. Gadjeva (2001) также проводили научные исследования, направленные на изучение окислительно-восстановительных процессов, происходящих в организме пациентов с витилиго. В ходе этих исследований в сыворотке крови больных был обнаружен более высокий по сравнению с группой контроля уровень продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения активности каталазы. Применение антиоксидантов у этих пациентов приводило к нормализации измененных показателей системы прооксиданты—антиоксиданты и стабилизации патологического процесса на коже. Изучение окислительных реакций и состояния антиоксидантных систем в коже на моделях витилиго и у больных витилиго *in vivo* позволило еще больше развить теорию участия оксидативного стресса в патогенезе заболевания [9].

В 1990 г. при попытке культивирования меланоцитов, взятых у больных витилиго, было обнаружено, что для успешного роста клеток необходимо присутствие в культуре роста ткани экзогенной каталазы. Это свидетельствует о неполноценности системы антиоксидантной защиты и влиянии оксидантных агентов на меланоциты при витилиго.

V. Maresca и соавт. в 1997 г. исследовали влияние экзогенного оксидативного стресса на антиоксидантную систему у больных витилиго. В результате опыта выяснилось, что у больных витилиго активность антиоксидантных ферментов — каталазы, супероксиддисмутазы, 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 антиоксидантной защиты [10].

Достоверно выявленный дисбаланс внутриклеточного антиоксидантного статуса в сочетании с повреждением эпидермальных клеток указывает на неоспоримое участие оксидативного стресса в патогенезе витилиго.

Антиоксидантная система подразделяется на вне- и внутриклеточную защиту и представлена неферментными веществами (природными антиоксидантами): каротиноидами, токоферолами, аскорбиновой кислотой, карнозином, мочевой кислотой, глутатионом и истинными ферментами: супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой (ГП), тиоредоксинредуктазой, глутатионредуктазой, глутатион-S-трансферазой. Окислительный стресс ведет к дисбалансу, который вызывается недостаточностью антиоксидантной системы или стимуляцией продукции активных форм кислорода. Они в свою очередь влияют на основные звенья метаболизма: фосфорилирование, модуляцию факторов транскрипции, метаболизм кальция, гидролиз фосфолипидов.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном возрастании уровней эритроцитарной супероксиддисмутазы (СОД), сывороточного малондиальдегида и NO на фоне снижения активности эритроцитарной ГП и глутатиона у пациентов с витилиго. Дисбаланс в окислительно-восстановительной системе играет важную роль в патогенезе витилиго и может являться пусковым моментом в дегенерации меланоцитов при генерализованном витилиго [11]. По данным зарубежных исследователей, у пациентов с витилиго эпидермальные уровни CoQ10H₂, витамина E, глутатиона и активность каталазы значительно снижаются, причем это происходит на фоне существенного возрастания количества окисленного глутатиона, тогда как активность СОД и ГП, а также активность убихинона остаются на уровне контрольной группы здоровых в отношении витилиго пациентов.

Дефицит антиокислителей, особенно снижение уровня липофильных антиокислителей, т.е. CoQ10H₂, витамина E, ведет к снижению уровня полиненасыщенных жирных кислот, отмечаемому в пораженном витилиго эпидермисе, и стимулирует процесс перекисного окисления липидов. Неустойчивость внутриклеточного окислительно-восстановительного статуса и существенное истощение ферментативных и неферментативных антиокислителей вместе формируют эпидермис, характерный для активного витилиго, и являются показателями оксидативного стресса, приводящего к повреждению клеток эпидермиса.

Известно, что под лучами лампы Вуда (УФ-А 351 нм) пораженные витилиго участки кожного покрова дают характерную флюоресценцию [12]. Данная особенность кожи при витилиго является одним из значимых симптомов при проведении дифференциальной диагностики витилиго с некоторыми проявлениями псориаза, поствоспалительной гипопигментацией или для обнаружения очагов витилиго у людей со светлой кожей. Это происходит вследствие того, что в эпидермисе таких пациентов аккумулируется миллимолярные уровни H₂O₂, в результате чего наступает дезактивация фермента дегидратазы и нарушается процесс рециркуляции 1-эритро-5,6,7,8-тетрагидробиоптерина. Получающиеся продукты окисления — 6- и 7-биоптерин и обеспечивают характерный эффект свечения. К тому же, 6-биоптерин и сепиаптерин с готовностью подвергаются окислению под действием УФ-А и УФ-В до птерин-6-карбокси кислоты, которая в избытке накапливается в эпидермисе, пораженной витилиго кожи.

Кроме того, повышенные уровни H₂O₂ могут индуцировать процессы гидроксилирования, преобразовывающие тирозин или экзогенные монофенолы до соответствующих катехолов, которые, в свою очередь, могут окисляться до о-хинонов с ферментативной помощью или без нее [13], а также мо-

гут индуцировать экспрессию тирозиназы (или допа-оксидазы) [14] и обуславливать истощение глутатиона и несостоятельность глутатионзависимых механизмов детоксификации хинона с последующим накоплением о-хинона.

Степень закрепления о-хинона с белками, таким образом, кажется зависимой от конкуренции между



а



б

Рисунок. Очаги на коже больного витилиго.

а — до лечения *элтамином*; б — после двух курсов терапии *элтамином*.

межмолекулярным взаимодействием с сульфгидрильными группами белков и внутримолекулярным взаимодействием с цепями аминокислот. Важно, что катехолы, полученные из эстрогенов, могут также служить суррогатным субстратом тирозиназы и потенциально мотивировать образование гаптенных [15]. Зависимое от H_2O_2 увеличение уровней фенолов/катехолов конкурирует с тирозином за окислительное преобразование тирозиназой; таким образом, это может иметь основное значение в патогенезе идиопатического витилиго [16].

Описанные биохимические механизмы являются лишь малой частью изменений, лежащих в основе патогенеза витилиго. Однако, имея представление о них, мы понимаем доминирующую роль нарушения окислительно-восстановительного равновесия в патогенезе данного дерматоза.

Рассматривая проблему витилиго через призму описанных изменений в коже пациента, мы предложили использование антиоксидантных препаратов в терапии больных с данным дерматозом.

Мы применяли препарат *элтамин* в лечении витилиго (57 пациентов) по разработанной нами схеме. Важно отметить, что *элтамин* является препаратом широкого спектра действия. Он оказывает регуляторное действие на внутриклеточный пул восстановленного глутатиона и уровень активностей GSH-зависимых ферментов. Отмечаются антиоксидантное и радиопротекторное действие препарата, мощный антигипоксический эффект. Он способствует

регуляции процессов детоксикации, дает выраженный антиоксидантный эффект, является низкотоксичным веществом, не оказывает местно-раздражающего действия. Как отмечено выше, *элтамин* является эффективным модулятором GSH-зависимой системы, способен повышать уровень GSH, активности GST и ГПО.

Под нашим наблюдением находились 57 пациентов в возрасте от 10 до 56 лет, 21 женщина и 26 мужчин с диагнозом витилиго. Длительность заболевания составляла от 6 мес до 11 лет. Препарат *элтамин* применялся сублингвально по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 5 нед. Курс лечения повторялся через 3–4 мес. В течение 5 нед был получен клинический эффект, который выражался в отсутствии прогрессирования процесса, в изменении цвета очагов депигментации, появлении окрашенных участков по типу вкраплений, более выраженный эффект в изменении пигментации отмечался при повторных курсах (см. рисунок).

Решение косметических проблем в течение относительно короткого времени лечения позволяет улучшить качество жизни пациента и его социальную адаптацию. Замечено, что дальнейшее нарастание пигментации происходит после прекращения приема препарата. Полученный эффект является стойким и сохраняется в течение 2 лет. Препарат не имеет противопоказаний и может применяться у широкого контингента больных без каких-либо ограничений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Биохимия*. Учебник. Под ред. Е.С. Северина. М: ГЭОТАР-МЕД 2003; 508.
2. Бухарина Е. Гиперпигментация: причины и следствия. *Kosmetic international* 2004; 1: 4–8.
3. Комов В.П., Швецова В.И. Биохимия. Учебник для вузов. М: ДОФА 2004; 147.
4. Schallreuter K.U., Moore J., Wood J.M. et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H_2O_2) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 91–96.
5. Schallreuter K.U., Pittelkow M.P. Defective calcium uptake in keratinocytes cell cultures from vitiligo skin. *Arch Dermatol Res* 1988; 280: 137–139.
6. Schallreuter K.U., Pittelkow M.R., Wood J.M. EF-handscalcium binding regulates the thioredoxin reductase/thioredoxin electron transfer in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162: 1311–1316.
7. Schallreuter K.U., Wood J.M., Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 1081–1085.
8. Schallreuter K.U., Gibbons N.C.J., Zothner C. et al. (Clinical and Experimental Dermatology, Department of Biomedical Sciences, University of Bradford, Institute for Pigmentary Disorders in Association with the E M Arndt University of Greifswald, Greifswald, Germany, University of Bradford, Department of Biomedical Sciences, Richmond Building, Bradford, West Yorkshire).
9. Hristakiwa E., Gadjeva V. Oxidative stress in patients with vitiligo. Abstracts of the 10th Congress of the EADV, Munich. 2001: 234.
10. Дуел К., Коляденко Е.В., Кравченко А.В. Витилиго: современное состояние проблемы, новые этиологически обоснованные подходы к терапии. Национальный университет Кордоба, Аргентина; Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев. *Косметология* 2005; 3: 122–130.
11. Yildirim M., Baysal V., Inaloz H.S. et al. Department of Dermatology, Faculty of Medicine University of Suleyman Demirel, Isparta, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(3): 299–302.
12. Prota G. Melanins and Melanogenesis. San Diego, CA: Academic Press 1992.
13. Palumbo L. 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: 1213–1222.
14. Kasraee B. et al. Retinoic acid synergistically enhances the melanocytotoxic and depigmenting effects of monobenzyloxy ether of hydroquinone in black guinea pig skin. *Exp Dermatol* 2006; 15: 509–514.
15. Ito S., Kato T., Fujita K. Covalent binding of catechols to proteins through the sulfhydryl group. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 1707–1710.
16. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. Wieta Westerhof 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; 345–359.