



МЕЛАЗМА: обзор факторов этиологии, патогенеза и патофизиологии

Резюме

Мелазма – распространенное заболевание, характеризующееся наличием пигментных пятен, расположенных на участках тела, подверженных воздействию солнечного излучения. Хорошо известно, что заболевание негативно влияет на качество жизни. Патогенез до конца не изучен, хотя определены такие триггеры как длительная инсоляция, беременность, половые гормоны, воспалительные процессы, а также использование косметики, стероидных и фотосенсибилизирующих препаратов. Существует явная генетическая предрасположенность, поскольку у более 40% пациентов есть родственники, также страдающие мелазмой. Появляется все больше подтверждений, что меланоциты – не единственные клетки, участвующие в патологическом процессе, что в развитии и рецидивах мелазмы ключевую роль, возможно, играют другие элементы. Понимание механизмов действия факторов возникновения заболевания позволит выбрать и объединить соответствующие тактики лечения.

Ключевые слова:

Мелазма, фотосенсибилизация, гиперпигментация.

Введение

Исследованиями показано, что на участках мелазмы отмечается большее количество зрелых меланосом, а также гипертрофированные меланоциты с отростками, проникающими в эпидермис; изменения в поверхностном слое дермы при солнечном эластозе; снижение содержания коллагена I типа; повышенная активность некоторых металлопротеиназ; наличие тучных клеток и пролиферация сосудов в дерму [1, 2]. Все эти изменения сопровождаются увеличением экспрессии воспалительных цитокинов (IL17, iNOS, эндотелина, NF-κp), факторов роста и гормонов (αMSH, SCF, βFGF, HGF, NGF, VEGF) и эстрогенового рецептора β [2, 3, 4]. Однако патофизиология устойчивой гипермеланизации

эпидермиса до сих пор до конца не изучена. Внешним стимулом, более всего усиливающим меланогенез, является УФ-излучение, которое стимулирует повышенную экспрессию гена проопиомеланокортина (ПОМК), что сопровождается выработкой и высвобождением α-меланоцитстимулирующего гормона (αMSH) [5]. Последний связывается с рецептором меланокортина 1 (MC1R), тем самым способствуя более активному синтезу тирозиназы [6]. Выработку αMSH могут стимулировать и различные воспалительные процессы.

При гипермеланогенезе повышается выработка αMSH и предполагается, что он играет важную роль в изменениях, вызванных старением/аутофагией. Согласно современным данным, этиология мелазмы многофакторна, и, возможно, результаты проводящихся исследований позволят лучше понять эту дерматологическую проблему.

Видимый свет и мелазма

Доказано, что УФ-излучение – основной фактор, приводящий к рецидивам мелазмы. Это означает, что для устранения данной патологии и поддержания результатов лечения строго рекомендуется избегать инсоляции. Считается, что под действием УФ-излучения образуются реактивные формы кислорода (РФК), которые активируют оксид азота и способствуют меланогенезу [7]. Также обнаружено, что у пациентов с мелазмой маркеры окислительного стресса выше, чем у здоровых добровольцев [8]. Однако не менее важно и влияние видимого света. Недавно показано, что видимый свет способен вызывать гиперпигментацию, особенно у пациентов с темными фототипами кожи. Оказалось, что видимый свет вызывает более интенсивную и стойкую пигментацию, чем УФ-излучение [9]. Другое исследование показало, что излучение с длиной волны 415 нм (видимый свет) приводит к гиперпигментации, которая может сохраняться до 3 месяцев [10].

После воздействия УФ-излучения и видимого света процесс меланогенеза могут стимулировать кератиноциты и фибробласты. Один из основных путей

гиперпигментации, стимулируемой УФ-излучением и видимым светом, — выработка фактора стволовых клеток (SCF), лиганда рецепторной тирозинкиназы c-Kit, что приводит к последующей пролиферации меланоцитов.

Роль кератиноцитов и состояние эпидермиса

Учитывая роль липидов в поддержании гомеостаза кожного барьера, были исследованы профили экспрессии генов, участвующих в патогенезе мелазмы [11]. Метаболизм липидов в эпидермисе считается одним из наиболее важных биологических процессов, при котором снижается экспрессия большинства генов, связанных с метаболизмом липидов, α -рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR- α), арахидонат-15-липоксигеназы II типа (ALOX15B), диацилглицерол-О-ацилтрансферазы (DGAT2L3) и PPAR γ -рецептора активируемого пероксисомными пролифераторами (PPARGC1A).

Также показано, что при мелазме нарушается целостность рогового слоя и замедляется восстановление липидного барьера. Предполагается, что это связано с истончением рогового слоя, которое сопровождается уменьшением экспрессии липидных генов [12].

Следует помнить, что хроническое воздействие УФ-излучения влияет на метаболизм жирных кислот в коже и барьерную функцию [13]. Таким образом, можно сказать, что постепенное и длительное воздействие солнечного излучения может приводить, например, к снижению PPAR- α , который является важным регулятором катаболизма липидов, опосредуя окисление и абсорбцию жирных кислот. Гистологические исследования показали, что при мелазме отмечается утолщение эпителиальных тяжей и истончение эпидермиса [14].

Еще один важный аспект, который следует учитывать, — клеточный состав эпидермиса. Кератиноциты играют решающую роль в регуляции адгезии, пролиферации, дифференцировки и морфологии меланоцитов. Взаимодействие меланоцитов и кератиноцитов опосредуется паракринным эффектом через такие синтезируемые кератиноцитами факторы как меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH), эндотелин-1 (ET-1), фактор роста стволовых клеток (SCGF), основной фактор роста фибробластов (β FGF), простагландины E2 и F2- α (PGE2, PGF2 α) и фактор роста гепатоцитов (HGF) [15]. Кроме того, кератиноциты влияют на транскрипцию меланогенных белков и, следовательно, на количество и качество меланина [16].

Меланоциты

Показано, что УФ-излучение повышает активность рецепторов MSH, также называемых рецепторами меланокортина-1 (MC1-R), что повышает чувстви-

тельность клеток к гормону и, как следствие, увеличивается синтез меланина [17].

Проопиомеланокортин (POMC) расщепляется до α -MSH и адренкортикотропного гормона (АКТГ) [18]. Эти пептиды действуют на соответствующий рецептор и вызывают повышение уровня протеинкиназы А (PKA), фосфорилируя белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (CREB), транскрипционный фактор для микрофальмия-ассоциированного транскрипционного фактора (MITF) — ключевого регулятора процесса пигментации.

MITF контролирует экспрессию тирозиназы, фермента, ответственного за некоторые этапы меланогенеза. Также показано, что УФ-излучение стимулирует образование эндогенных 1,2-диацилглицеролов (DAG), «вторичных мессенджеров», из фосфолипидов плазматической мембраны меланоцитов при активации фосфолипазы C и D (PLC и PLD).

DAG способствуют активации тирозина и, следовательно, усилению меланогенеза [19].

Специфические факторы, которые влияют на выработку меланина меланоцитами, обычно содержатся в меланосомах или рядом с ними, и их можно разделить на три типа [20]:

- а) Структурные меланосомальные белки. Обеспечивают ферменты каркасными материалами, которые необходимы для депонирования меланина.
- б) Ферменты, участвующие в синтезе меланина. Решающая роль при синтезе меланина в меланосоме принадлежит трем ферментам: TYR (тирозидаза), TYRP1 (тирозидаза-зависимому белку-1) и TRP2/DCT (допахромтаутомеразе).

Значение pH в меланосоме может играть важную роль для нормального действия ферментов при синтезе меланина, а также для процессинга и функции структурных меланосомальных белков.

- в) Транспортные меланосомальные белки. Гранулы меланина транспортируются из околядерной области к периферии меланоцитов и переносятся в соседние кератиноциты. Незрелые меланосомы выделяются через транс-сеть аппарата Гольджи и/или путем эндоцитоза в околядерную область, а затем, по мере продвижения к периферии меланоцита, преобразуются в зрелые (содержащие пигмент). В этом перемещении меланосом моторные белки кинезин и динеин действуют как «колеса», а микротрубочки — как «рельсы».

В меланогенезе, вызванном УФ-излучением, может также участвовать белок p53, выполняющий функцию

супрессора образования злокачественных опухолей. Этот белок увеличивает синтез POMC в кератиноцитах, что приводит к более интенсивной выработке меланина и повышает ядерный фактор транскрипции гепатоцитов-1-а (HNF-1-а), который стимулирует тирозиназу к увеличению выработки меланина [21].

Базальная мембрана

Базальная мембрана играет важную роль в физиологии кожи и эпидермиса. Это сложная, высокоспециализированная структура внеклеточного матрикса. Кроме структурной функции, базальная мембрана контролирует транспорт и диффузию биоактивных молекул в обоих направлениях, объединяя различные цитокины и факторы роста и служа резервуаром для их контролируемого высвобождения [22].

Базальная мембрана синтезируется фибробластами и кератиноцитами, и ее повреждение облегчает транспортировку дермальных цитокинов к меланоцитам, что приводит к синтезу и распределению меланина в эпидермисе и может способствовать тому выпячиванию меланоцитов в дерму. Замечено, что при мелазме увеличивается количество «стареющих» фибробластов, что может затруднять восстановление базальной мембраны [23]. Чрезмерная активизация функции меланоцитов при мелазме, связанная с повреждением поверхностного слоя дермы, отличается от таких состояний как загар, веснушки, солнечное лентиго, поствоспалительная гиперпигментация, нейрофиброматоз, мастоцитоз (или пигментная крапивница) [24].

Сравнительное исследование гистологических образцов, полученных у пациентов с участков гиперпигментации и здоровой окружающей кожи, показало, что при мелазме отмечались области более обширного повреждения базальной мембраны по сравнению с окружающей кожей. Повреждения проявлялись в виде разрывов, дыр, низкой плотности и истончения плотного слоя. Кроме того отмечались структурные повреждения якорных филаментов светлой пластинки базальной мембраны [25].

При мелазме и повреждении базальной мембраны отмечается выпячивание меланоцитов в дерму [26, 27]. Показано, что при длительном воздействии УФ-излучения повышается уровень матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), происходит деградация коллагена IV и VI типа и нарушение организации базальной мембраны [24].

Кадгерин 11, молекула клеточной адгезии, экспрессия которой при мелазме увеличивается, может опосредовать взаимодействие между фибробластами и меланоцитами и способствовать меланогенезу [6]. Кроме того, кадгерин 11 отвечает за увеличение экспрессии

MMP1 и MMP2, что приводит к более интенсивной деградации коллагена при мелазме. Повреждение базальной мембраны также способствует перемещению меланоцитов и гранул меланина к дерме, что усугубляет упорное и рекуррентное течение мелазмы.

Воздействие УФ-излучения может привести к воспалительному процессу в поверхностных слоях дермы, который напрямую стимулирует активность тирозиназы в меланоцитах и косвенно стимулирует аутофагию, что приводит к выпячиванию меланоцитов в дерму [28, 29].

Тучные клетки и неоваскуляризация

При мелазме отмечается увеличение количества тучных клеток по сравнению со здоровой кожей [22]. УФ-излучение стимулирует выработку тучными клетками гистамина, который связывается с H2-гистаминовым рецептором, активируя тирозиназный путь и запуская меланогенез [30, 31]. Кроме того, тучные клетки могут секретировать триптазу и гранзим-В, которые повреждают компоненты внеклеточного матрикса поверхностных слоев дермы и базальной мембраны.

Гистологические исследования показали, что при мелазме на участках гиперпигментации значительно возрастает васкуляризация по сравнению с окружающей здоровой кожей [32]. Ангиогенная активность повышается различными путями, которые включают воспалительные элементы и плазминплазиноген.

Тучные клетки способствуют гиперваскуляризации при мелазме, секретировав такие белки как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) и трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), которые увеличивают размер и плотность сосудистой сети. Это еще одна терапевтическая цель при лечении мелазмы [2, 33].

Кроме того, VEGF, синтезируемый кератиноцитами после повреждения УФ-излучением, может поддерживать рост меланоцитов человека в культуре тканей [34]. Такая модель предлагается в качестве одного из механизмов, объясняющих повышение активности меланоцитов при мелазме [34, 35].

Стареющие фибробласты

При мелазме увеличивается количество стареющих клеток в дерме, что связано с хроническим воздействием УФ-излучения, которое усиливает выработку стимулятора меланогенеза [36, 37]. Стареющие клетки в основном наблюдаются в поверхностном слое дермы. Можно определить их прочное соединение с меланоцитами, чему способствует разрушенная базальная мембрана.

Длительное воздействие УФ-излучения приводит к воспалению кожи и активирует фибробласты, которые секретируют SCF, способный запускать меланогенез в расположенном выше эпидермисе [10]. Кроме того, при мелазме в дерме повышается экспрессия SCF, а в дерме — экспрессия рецептора c-kit, что активирует тирозинкиназный путь, ответственный за меланогенез [38]. Аналогичным образом при воспалении повышаются уровни циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландинов, что еще больше стимулирует меланоциты [39].

Влияние гормонов

Показана определенная роль эстрогена в патогенезе мелазмы, связанная с его высоким содержанием у женщин в постпубертатном периоде, при приеме оральных контрацептивов и во время беременности. При мелазме увеличивается количество рецепторов эстрогена в дерме и рецепторов прогестерона в эпидермисе [40, 41]. Связывание эстрогена с его рецепторами в меланоцитах и кератиноцитах может активировать тирозиназный и MITF-пути, запуская выработку меланина [42].

Другие элементы

Причиной стимуляции меланогенеза также может быть генетическая предрасположенность.

Показано, что при мелазме наблюдается сниженная экспрессия гена H19, который является фактором транскрипции некодирующей РНК, но действует путем импринтинга гена инсулиноподобного фактора роста (IGF2) [43]. Известно, что снижение транскрипции H19 в смешанных культурах (меланоциты-кератиноциты) запускает меланогенез и транспорт меланина в кератиноциты, что подтверждает гипотезу об участии кератиноцитов в патогенезе мелазмы [4].

Выводы

Стойкая дисфункция «сектора» эпидермального меланина, которая приводит к периодической гиперпигментации при мелазме, — это следствие нарушения меланогенеза. Вместо того чтобы воздействовать на причину заболевания, современные методы лечения мелазмы направлены на защиту от солнечного излучения и уменьшение количества эпидермального меланина. Однако снизить частоту рецидивов позволят только методы, направленные на этиопатогенные факторы и на их влияние на патофизиологию.

Как показано, видимый свет также воздействует на процесс пигментации, что дает основание использовать оттеночные минеральные солнцезащитные средства, способные защитить от УФ-излучения и видимого света и более эффективно предотвращать рецидивы мелазмы.

Любая травма, вызванная абляционной процедурой или приводящая к воспалению и еще большему повреждению базальной мембраны, может усугубить заболевание. Поэтому резонно предположить, что ограничить рецидивы можно путем восстановления базальной мембраны.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности методов лечения, которые направлены на коррекцию изменений в поверхностных слоях дермы и предлагают возможные стратегии, касающиеся процесса старения, препятствующие влиянию стареющих клеток на клетки секреторного фенотипа и решающие вопрос удаления стареющих клеток.

В равной степени необходимо учитывать и воздействовать на такие элементы генеза мелазмы как сосудистые, воспалительные и клеточные факторы.

Литература

1. Esposito ACC, Brianezi G, De Souza NP et al. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *Int J Cosmet Sci*, 2018; 40:420-424.
2. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK et al. Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci*, 2016; 17:824.
3. Tamega Ade A, Miot HA, Moco NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen-beta and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci*, 2015; 37, 222-228.
4. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27(1): 5-6.
5. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, Ermak G, Hwang J, Pawelek JM, et al. Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture: regulation by ultraviolet B. *Biochim Biophys Acta*, 1996; 1313, 130-138.
6. Miot LD, Miot HA, Poletini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. *Am J Dermatopathol*, 2010; 32, 676-682.
7. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. 2009;36(1):10-16.
8. Seckin HY, Kalkan G, Bas Y, Akbas A, Onder Y, Ozyurt H, et al. Oxidative stress status in patients with melasma. *Cutan Ocular Toxicol*. 2014; 33(3): 212-217.
9. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2092-209.
10. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):822-826.

11. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1692-1700.
12. Lee DJ, Lee J, Ha J, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26: 1533-1537.
13. Merle C, Laugel C, Baillet-Guffroy A. Effect of UVA or UVB irradiation on cutaneous lipids in films or in solution. *Photochem Photobiol* 2010; 86: 553-562.
14. Weigmann HJ, Ulrich J, Schanzer S et al. Comparison of transepidermal water loss and spectroscopic absorbance to quantify changes of the stratum corneum after tape stripping. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 180-185.
15. Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res* 2005;18:2-12.
16. Duval C, Smit NP, Kolb AM, Regnier M, Pavel S, Schmidt R. Keratinocytes control the pheo/eumelanin ratio in cultured normal human melanocytes. *Pigment Cell Res* 2002;15: 440- 6.
17. Bologna J, Murray M, Pawelek J. UVB-induced melanogenesis may be mediated through the MSH-receptor system. *J. Invest Dermatol.* 1989;92: 651-6.
18. Im S, Kim J, On WY et al. Increased expression of alpha-melanocyte stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 165-167.
19. Carsberg CJ, Ohanian J, Friedman PS. Ultraviolet radiation stimulates a biphasic pattern of 1,2- diacylglycerol formation in cultured human melanocytes and keratinocytes by activation of phospholipases C and D. *Biochem J.* 1995;305:471-477.
20. Yamaguchi Y, Hearing VJ. 2009. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors* 35: 193-199.
21. Videira IFS, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013;88: 76-83.
22. Breitzkreutz D et al. Skin basement membrane: the foundation of epidermal integrity – BM functions and diverse roles of bridging molecules nidogen and perlecan. *BioMed Research International* 2013(4):179784.
23. Kim M, Kim SM, Kwon S et al. Senescent fibroblasts in melasma pathophysiology. *Exp Dermatol* 2019; 28:719-722.
24. Davis EC, Callender VD (2010) Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3:20-31.
25. Cavalcante Esposito AC, Brianezi G, Pereira de Souza N, Carvalho Santos D, Donida Bartoli L et al. Ultrastructural characterization of damage in the basement membrane of facial melasma. *Archives of Dermatological Research* 2019. doi.org/10.1007/s00403-019-01979-w.
26. Lee DJ, Park KC, Ortonne JP et al. Pendulous melano- cytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *Br J Dermatol* 2012; 166:684-686.
27. Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol* 2011; 33:291-295.
28. Bacharach-Buhles M, Lubowitzki M, Altmeyer P. Dose-dependent shift of apoptotic and unaltered melanocytes into the dermis after irradiation with UVA 1. *Dermatology* 1999; 198:5-10.
29. Holmo NF, Ramos GB, Salomao H et al. Complex seg-regation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. *Arch Dermatol Res* 2018; 310:827-831.
30. Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *Dermatol.* 1996;106:785-89.
31. Yoshida M, Takahasi Y, Inoue S. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2000;114: 334-342.
32. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007; 46: 111-116.
33. Kwon S, Park K. Clues to the pathogenesis of melasma from its histological findings. *J Pigment Disord.* 2014;1. [DOI: 10.4172/2376-0427].
34. Kim EJ, Park HY, Yaar M, Gilchrest BA. Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Exp Dermatol.* 2005;14(8): 625-633.
35. Lee HI, Lim YY, Kim BJ, Kim MN, Min HJ, Hwang JH, et al. Clinicopathologic efficacy of copper bromide plus/yellow laser (578 nm with 511 nm) for treatment of melasma in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2010; 36(6): 885-893.
36. Hernandez-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, et al. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol* 2008;33: 305-308.
37. Kim M, Han JH, Kim JH, et al. Secreted frizzled-related protein 2 (sFRP2) functions as a melanogenic stimulator; the role of sFRP2 in UV-Induced hyperpigmentary disorders. *J Invest Dermatol* 2016;136:236-244.
38. Kang HY, Hwang JS, Lee DJ, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol.* 2006;154:1094-1099.
39. Gledhill K, Rhodes LE, Brownrigg M, et al. Prostaglandin-E2 is produced by adult human epidermal melanocytes in response to UVB in a melanogenesis-dependent manner. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23:394-403.
40. Liberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7: 463-465.
41. Jang, YH, Lee JY, Kang HY, et al. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1312-1316.
42. Cohen PR. Melasma treatment: A novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. *Med Hypotheses.* 2017; 101:1-5.
43. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23:84-92