

## Принципы применения бета-каротина в дерматологии

Ю.В. Сергеев, М.О. Переверзев

Институт аллергологии и клинической иммунологии, г. Москва

### The principles of b-carotene use in dermatology

Y.V. Sergeev, M.O. Pereverzev

Institute of allergology and clinical immunology, Moscow

#### Аннотация

Бета-каротин – важнейший микронутриент, который служит в качестве предшественника витамина А и антиоксиданта, защищающего кожу человека от окислительного стресса. Антиоксидантная активность бета-каротина повышается при совместном применении с витаминами С и Е. В настоящее время бета-каротин – единственное надежное средство, используемое в лечении фоточувствительности и поражений кожи ультрафиолетом у людей, страдающих эритропоэтической протопорфирией. У здоровых людей применение бета-каротина позволяет предотвратить или ослабить проявления некоторых дерматозов, аллергий и преждевременного старения кожи. Основные механизмы положительного действия бета-каротина на кожу – антиоксидантный эффект и превращение в витамин А в клетках кожи.

#### Ключевые слова

Бета-каротин, дерматология

Бета-каротин – распространенный в природе антиоксидант и пигмент, принадлежащий к классу каротиноидов. Он придает желтую или красно-оранжевую окраску многим цветам и плодам (например, тыкве и моркови), осенним листьям. Растения и бактерии используют бета-каротин в качестве пигмента для улавливания света и для защиты от воздействия излучения длинноволнового ультрафиолетового излучения солнца [1].

В организм человека бета-каротин поступает именно из растительной пищи. В пищеварительном тракте усваивается около 30 % бета-каротина, а примерно 50-60 % от этого количества превращается в производные витамина А ферментами тонкого кишечника. Принято считать, что в пересчете на ретиноловый эквивалент 6 мг бета-каротина соответ-

#### Summary

Beta-carotene (BC) is an important micronutrient that serves as vitamin A precursor and antioxidant providing defense for human skin against oxidative stress. The antioxidant activity of BC is increased by simultaneous intake of vitamins C and E.

In erythropoietic protoporphyria BC is the only trustful systemic medication effective in controlling the symptoms of acute photosensitivity, avoiding the sun induced stinging, burning sensation, erythema, and edema. In healthy individuals BC intake helps to prevent or reduce manifestations of dermatosis, allergy, and premature skin aging.

The main mechanisms of positive BC effect on skin are antioxidant activity and its conversion into vitamin A in skin cells.

#### Key words

Beta-carotene, dermatology

ствуют 1 мг витамина А [2]. Однако бета-каротин служит не только источником витамина А, но выполняет в организме и другие важные функции – антиоксидантную и светозащитную. Для кожи человека существенными оказываются все три его функции.

Образуемые из бета-каротина производные витамина А необходимы для дифференцировки и роста клеток кожи, поддержания их нормальной структуры. Кроме того, витамин А нормализует работу иммунной системы, во многом определяющей здоровье кожи. В качестве антиоксиданта и пигмента бета-каротин, содержащийся в клетках кожи, защищает от негативного воздействия свободных радикалов (СР) и ультрафиолетовой части спектра (УФ) солнечного света. В настоящее время во многих развитых странах бета-каротин

нашел широкое применение в профилактике и лечении заболеваний кожи, вызываемых неблагоприятными факторами внешней среды, в том числе и УФ [3, 4, 5].

Исследования последних лет показали, что такие кожные заболевания и повреждения, как эритема, крапивница, кератоз кожи, жжение и шелушение кожи могут быть вызваны внешними раздражающими факторами [4-7]. Кроме того, возможно подавление активности иммунной системы, повреждение капиллярной системы и нарушение питания кожи [4, 8].

Повреждающее действие многих негативных факторов на кожу обусловлено массовым образованием СР и активных форм кислорода (АФК), которые повреждают генетический материал, нарушают структуру коллагена и эластина кожи, запускают реакции перекисного окисления липидов [9].

Наиболее негативным эффектом СР и АФК является повышение риска возникновения и развития различных типов рака кожи [4, 10-12] СР и АФК способствуют преждевременному старению кожи, которое внешне выражается в сухости кожи, потере её эластичности и появлении морщин [13-14]. Причинами внешних признаков старения кожи являются повреждения и нарушения, вызываемые СР и АФК: сшивки внутри молекул ДНК, между молекулами коллагена, а также молекулами эластина, перекисное окисление липидов кожи, нарушение функции клеточных мембран [4, 15]. Повреждения ДНК приводят к замедлению дифференцировки новых клеток кожи и обновления клеточных структур, которые требуют постоянной замены. Нарушение структуры «каркасных» белков – коллагена и эластина, вызывает потерю эластичности и упругости кожи, появление морщин. В результате перекисного окисления липидов нарушается выработка естественной защитной смазки кожи, покрывающей её снаружи, развивается сухость кожи, повышенная аллергенность кожи, подверженность кожным инфекциям и чувствительность к внешним раздражителям.

Защиту кожи от СР и АФК осуществляет ряд антиоксидантов, содержащихся в дерме и эпидермисе. В первую очередь это каротиноиды (в основном бета-каротин и ликопин), кофермент Q10 и витамин Е. Однако исследования показали, что при длительном интенсивном действии внешних повреждающих факторов содержание основных неферментативных антиоксидантов кожи существенно снижается, а ферментативные антиоксиданты инактивируются [4, 16, 17,

18]. Это может обуславливать ускорение накопления нарушений в коже с течением времени. Из этого следует, что прием антиоксидантов требуется возможно не для того, чтобы повысить их концентрацию в клетках кожи, но для поддержания постоянства этой концентрации и обеспечения достаточной защиты кожи во времени.

В качестве антиоксиданта, средства профилактики и комплексного лечения заболеваний кожи хорошо известно и распространено применение бета-каротина [4, 5]. Некоторая степень каротинодермии иногда рассматривается как красивое и здоровое состояние кожи. Каротинодермия действительно не имеет никаких негативных последствий и проходит после отмены препаратов с бета-каротином [19]. Однако не имеется убедительных свидетельств в пользу того, что употребление бета-каротина в высоких дозах (30 и более мг в день), если отсутствуют специальные показания, более полезно, нежели обычные дозы бета-каротина (6-30 мг в день), которые необходимы для поддержания здоровья кожи и иммунитета. Более того, по-видимому, для проявления защитного действия на кожу эффективно его применение именно в дозах не выше 30 мг в сутки. Так в исследованиях, где применяли 24-30 мг бета-каротина в день выявлен достоверно положительный эффект в предотвращении развития дерматозов и подавлении иммунных реакций [4, 20, 21], тогда как в работах, где использовали 90-180 мг в день и выше эффекта выявить не удавалось [22, 23].

#### **Действие бета-каротина на кожу**

Бета-каротин нашел широкое применение в клинической практике для профилактики и лечения различных дерматозов, рака кожи, а также как иммунокорректор [16, 24].

Бета-каротин применялся совместно с витаминами Е и С (препарат «Веторон-Е») при комплексном лечении псориаза, истинной экземы и атопического дерматита. Оценивались численные характеристики тяжести течения заболеваний. В результате показано, что включение Веторона-Е в комплексную терапию перечисленных дерматозов повышает её эффективность [25].

Бета-каротин используется при лечении фотосенсибилизации у людей, страдающих эритропоэтической протопорфирией (ЭПП). Применение бета-каротина в дозах 180-300 мг в день в течение 12 недель приводит к снижению фоточувствительности, прекращению эффектов жжения кожи, излечиванию эритем

и крапивницы, повышению переносимости света [3, 5]. После лечения бета-каротином (15-180 мг в день) у 84% больных было выявлено трехкратное повышение переносимости солнечного света [26].

В качестве модели повреждающих факторов внешней среды, оказывающих негативное действие на кожу через посредство СР и АФК, обычно используется облучение УФ. Общепринятым тестом для определения степени повреждений кожи является оценка эритемы, появляющейся под действием УФ.

Исследовано влияние бета-каротина и бета-каротина с витамином Е на возникновение эритемы у здоровых людей под действием УФ [7]. В результате было показано, что параметр, характеризующий степень повреждения кожи, в 1,5-2 раза ниже в группе, принимавшей бета-каротин, чем в контрольной группе. Наиболее эффективным оказалось применение одновременно бета-каротина (в дозе 25 мг в день) и витамина Е (в дозе 335 мг в день) в течение 8-12 недель.

У людей с фоточувствительностью и при острых случаях кожных нарушений положительный эффект бета-каротина был установлен в нескольких исследованиях [20, 26].

Подробное изучение действия бета-каротина в комплексе с несколькими другими антиоксидантами при их пероральном применении было проведено в работе Cesarini J.P., 2003 [10]. Исследовались шесть параметров: цвет кожи, минимальная доза УФ, вызывающего эритему, количество клеток, попавших в область солнечного ожога, экспрессия гена p53, индекс пигментации и уровень перекисного окисления липидов. В результате применения антиоксидантного комплекса наблюдали рост порога интенсивности УФ, приводящего к развитию эритемы и уменьшение эритемы, вызванной УФ облучением. Снижалась степень перекисного окисления липидов, экспрессия гена белка p53, который ответствен за запуск апоптоза и гибель клеток. Был сделан вывод, что пероральный прием антиоксидантов существенно повышает эпидермальную защиту от УФ.

Было показано [4], что 24 мг бета-каротина или смеси каротиноидов, применяемых в течение 12 недель существенно снижает появление эритемы у людей, подвергавшихся УФ облучению.

Применение бета-каротина в дозе 30 мг в день достоверно предотвращает подавление иммунных реакций, вызываемое действием УФ излучения [20].

В нескольких исследованиях было установлено предотвращение возникновения или развития некоторых видов рака кожи под действием УФ [3, 10], однако в других исследованиях этого показать не удалось [11, 12].

Таким образом, очевиден положительный эффект применения бета-каротина в предотвращении и комплексном лечении некоторых видов дерматозов.

### **Механизмы действия бета-каротина при повреждениях кожи**

Наиболее важны антиоксидантная активность бета-каротина и его способность служить предшественником витамина А.

Установлено, что бета-каротин эффективно реагирует с синглетным кислородом – главным предшественником всех СР и АФК, появляющихся под действием УФ и вредных факторов внешней среды. Он способен эффективно прерывать цепные реакции окисления липидов, защищать от инактивации под действием СР, АФК и УФ ферментные антиоксиданты: супероксид дисмутаза и каталазу, которые сами вносят большой вклад в защиту клеток кожи от СР и АФК [3, 16].

Однако как и все антиоксиданты, в чрезмерно высоких дозах бета-каротин обладает прооксидантным эффектом, что установлено в исследованиях *in vitro*. Такой результат экспериментов не кажется удивительным, если принять во внимание механизм взаимодействия бета-каротина с СР и АФК. В результате этой реакции образуется радикал бета-каротина, который обладает свойствами свободного радикала, но в гораздо меньшей степени, нежели исходные АФК. Восстановление антиоксидантной активности бета-каротина может быть осуществлено витаминами С и Е [3, 4, 15].

Можно предполагать, что при высоких, избыточных дозах бета-каротина и повышенном образовании АФК становится недостаточно имеющихся в организме ресурсов витаминов, которые обеспечили бы восстанавливание его антиоксидантных свойств. В результате проявляется прооксидантный эффект бета-каротина [14], который предотвращается в присутствии витаминов С и Е. Синергизм бета-каротина с витаминами С и Е был учтен при создании препаратов «Веторон» и «Веторон-Е» [16, 27].

Исследования показали [28], что в коже имеются ферменты, превращающие бета-каротин в ретиноевую кислоту. Это означает, что в коже бета-каротин может выступать в роли безопасного буфера ретиноевой кисло-

ты и её производных, недостаток и избыток которых негативно сказывается на состоянии кожи и развитии её заболеваний.

По данным американского центра по науке и общественным нуждам большинство предлагаемых поливитаминов требуют на растворение 2 часа и более, что затрудняет достижение благоприятных условий для всасывания всех микронутриентов в желудочно-кишечный тракт. Особенно это существенно для жирорастворимых витаминов. Именно поэтому среди различных форм препаратов бета-каротина наиболее широко применяется препарат «Веторон». В нем сочетается синергизм и водорастворимость бета-каротина, витаминов С и Е [16, 27].

### Заключение

Применение бета-каротина оказывает положительный эффект на кожу, способствуя предупреждению и лечению некоторых видов дерматозов, а также предотвращает снижение

активности иммунной системы. Действие бета-каротина в основном обусловлено его превращением в ретиноевую кислоту и антиоксидантной активностью, которая повышается в присутствии других антиоксидантов. Кроме того, необходимо принимать во внимание данные о снижении содержания антиоксидантов, в том числе бета-каротина, под действием негативных факторов внешней среды.

Следует рекомендовать применение бета-каротина людям, страдающим различными дерматозами, повышенной фоточувствительностью, обусловленной как различными заболеваниями (например, эритропоэтическая протопорфирия), так и приемом лекарственных средств, вызывающих фотосенсибилизацию (антибиотики, некоторые психотропные средства и др.), а также всем, кто подвержен повышенному воздействию ультрафиолетового света и для скорейшего устранения последствий такого воздействия.

### Литература

1. Иванов О.Л., Самгин М.А., Халдин А.А., Паничкина Г.С. Результат изучения эффективности препарата Веторон-Е при некоторых поражениях кожи. В сб.: Веторон. Применение в клинической и профилактической медицине. Москва. 2004: 70.
2. Бочкарев Е.Г., Сергеев Ю.В. Влияние на иммунную систему препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантными свойствами. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000, 4: 8-14.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обыкновенная Е.Г. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции. Руководство для врача педиатра. Москва. Изд. Медпрактика-М. 2000.
4. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И., Ушаков Г.Н., Денисов Л.Е. Современные подходы к профилактике рака кожи. Кремлевская медицина. 2000, 2: 48-51.
5. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. Москва, «Колос», 2002.
6. Antille C, Tran C, Sorg O, Saurat JH. Topical beta-carotene is converted to retinyl esters in human skin ex vivo and mouse skin in vivo. *Experimental Dermatology*, 2004, 13(9): 558-61.
7. Arya V, Grzybowski J, Schwartz RA. Carotenemia. *Cutis*. 2003, 71(6): 441-2, 448.
8. Biesalski H.K.; Obermueller-Jevic U.C. UV Light, Beta-carotene and Human Skin—Beneficial and Potentially Harmful Effects. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2001, 389(1): 1-6(6)
9. Wolf C., Steiner A., Honigsmann H. Do oral carotenoids protect human skin against ultraviolet erythema, solar phototoxicity, and ultraviolet-induced DNA damage? *J. Invest. Dermatology*. 1988, Vol 90, 55-57.
10. Cesarini JP, Michel L, Maurette JM, Adhoute H, Bejot M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003, 19(4): 182-9.
11. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003, 139(4): 451-5.
12. Dorgan JF, Boakye NA, Fears TR, Schleicher RL, Helsel W, Anderson C, Robinson J, Guin JD, Lessin S, Ratnasinghe LD, Tangrea LA. Serum carotenoids and alpha-tocopherol and risk of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 2004, 13(8): 1276-82.
13. Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1998, 3(1):61-8.
14. Fuller CJ, Faulkner H, Bendich A, Parker RS, Roe DA. Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Am J Clin Nutr*. 1992, 56(4):684-90.
15. Garmyn M, Ribaya-Mercado JD, Russel RM, Bhawan J, Gilchrest BA. Effect of beta-carotene supplementation on the human sunburn reaction. *Exp Dermatol*. 1995, 4(2):104-11.
16. Gil EM, Kim TH. UV-induced immune suppression and sunscreen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000, 16(3):101-10.
17. Gollnick HPM, Hopfenmuller W, Hemmes C, Chun S, Sundermeier K. Systemic beta carotene plus topical UV-sunscreen are an optimal protection against harmful effects

- of natural UV-sunlight: results of the Berlin-Eilath study. *Biesalski H* 1996, 6:200-5.
18. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999, 354(9180): 723-9.
19. Heinrich U, Gartner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H, Stahl W. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J Nutr*. 2003, 133(1): 98-101.
20. Kambayashi H, Yamashita M, Odake Y, Takada K, Funasaka Y, Ichihashi M. Epidermal changes caused by chronic low-dose UV irradiation induce wrinkle formation in hairless mouse. *J Dermatol Sci*. 2001, 27 Suppl 1:S19-25.
21. Krinsky NI. Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radic Biol Med*. 1989, 7(6):617-35.
22. Mathews-Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB, Harber LH, Kass EH. Beta carotene therapy for erythropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. *Arch Dermatol*. 1977, 113(9):1229-32.
23. Passi S, De Pita O, Puddu P, Littarru GP. Lipophilic antioxidants in human sebum and aging. *Free Radic Res*. 2002, 36(4):471-7.
24. Rosen C.F. Topical and systemic photoprotection. *Dermatologic Therapy*. 2003, 16(1): 8-15.
25. Ryu A, Naru E, Arakane K, Masunaga T, Shinmoto K, Nagano T, Hirobe M, Mashiko S. Cross-linking of collagen by singlet oxygen generated with UV-A. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1997, 45(8):1243-7.
26. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000, 71(3):795-8.
27. Steenvoorden DP, van Henegouwen GM. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J Photochem Photobiol B*. 1997, 41(1-2):1-10.
28. Yamamoto Y. Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science*. 2001, 27(1) S1-S4.