

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 581.192+581.133.8:582.912.46:622.331(476)

**В.А. КОСТЮК**, д-р хим. наук, доцент  
заведующий НИЛ физиологии  
Белорусский государственный университет,  
г. Минск, Республика Беларусь  
E-mail: kostyuk@bsu.by



Статья поступила 23 сентября 2021 г.

### РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ЗАЩИТЕ КОЖИ ОТ НЕГАТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКСПОСОМА

*Кожа человека формирует внешний барьер организма, защищающий нас от воздействия экспосомы, под которым понимают всю совокупность внешних воздействий на организм. Важнейшую роль в реализации защитной функции кожи играют различные по структуре и химическим свойствам эндогенные антиоксиданты. Усиление негативного воздействия экспосомы приводит к тому, что эндогенные антиоксиданты оказываются неспособными полностью предотвратить развитие оксидантного стресса и обусловленных им структурно-функциональных нарушений в коже. Усиление антиоксидантного статуса кожи в результате топического (в виде кремов) и системного (как нутриентов) использования экзогенных антиоксидантов рассматривается как перспективная стратегия профилактики кожных заболеваний.*

**Ключевые слова:** кожа, экспосом, антиоксиданты, активные формы кислорода, оксидантный стресс.

**KOSTYUK Vladimir A.**, Doctor of Chem. Sc. Habil., Associate Professor  
Chief of the Research Laboratory of Physiology  
Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

### THE ROLE OF ENDOGENOUS AND EXOGENOUS ANTIOXIDANTS IN PROTECTING THE SKIN FROM THE NEGATIVE EFFECTS OF EXPOSOME

*Human skin forms the external barrier of the body, which protects us from the effects of the exposome, which is understood as the entire set of external influences on the body. The most important role in the implementation of the protective function of the skin is played by endogenous antioxidants of various structure and chemical properties. An increase in the negative effect of the exposome leads to the fact that endogenous antioxidants are unable to completely prevent the development of oxidative stress and the resulting structural and functional disorders in the skin. Strengthening the antioxidant status of the skin as a result of the topical and systemic (as nutrients) use of exogenous antioxidants is considered as a promising strategy for the prevention of skin diseases.*

**Keywords:** skin, exposome, antioxidants, reactive oxygen species, oxidative stress.

**Введение.** Кожа человека, которая является самым большим органом, формирует внешний барьер организма, защищающий нас от микробных инфекций, пагубных воздействий окружающей среды, будь то солнечная радиация, дизельные выхлопы и другие загрязнители воздуха (в виде твердых частиц или летучих веществ) или даже косметические продукты. Для совокупности этих воздействий на кожу было предложено определение «экспосом» [1]. Наряду с преждевременным старением [2-7], существует множество других последствий экспосомного воздействия на кожу человека. Среди них воспалительные заболевания кожи, такие как экзема, угри, атопический дерматит и псориаз, невоспалительные дерматозы, язвы ног [8-10]. Воздействие экспосома может увеличить риск развития различных видов рака [11-14] и даже привести к психологическому стрессу, а также к изменениям в самооценке и поведении человека [15, 16]. Современные научные данные свидетельствуют о том, что факторы окружающей среды оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье кожи через несколько взаимосвязанных механизмов [17, 18]: (а) генерация свободных радикалов, (b) индукция воспалительного каскада и последующее нарушение кожного барьера, (с) активация арилового углеводородного рецептора (AhR), цитозольного лиганд-активированного фактора транскрипции, который регулирует клеточную пролиферацию, воспаление, меланогенез, и (d) изменения микрофлоры кожи. Еще одним способом, с помощью которого факторы окружающей среды могут оказывать пагубное воздействие на кожу, являются компоненты рецепторной системы эпидермального фактора роста (EGFR) [19, 20]. В этом обзоре будет рассмотрена роль эндогенных и экзогенных антиоксидантов в защите кожи от негативного воздействия экспосома.

Основы химии свободных радикалов и антиоксидантов. Свободные радикалы — это химически активные атомы или молекулярные фрагменты, которые имеют неспаренный электрон. Свободные радикалы, содержащие кислород и известные как активные формы кислорода (АФК), являются наиболее биологически значимыми свободными радикалами. Кроме кислород-центрированных радикалов:

анион-радикал кислорода или супероксида ( $O_2^{\cdot-}$ ), гидроксила или гидроксильного радикала ( $\cdot OH$ ), пероксила ( $ROO^{\cdot}$ ) и алкоксила ( $RO^{\cdot}$ ), к АФК относят и химически активные нерадикальные молекулы, такие как синглетный кислород ( $^1O_2$ ), пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) и хлорноватистая кислота ( $HOCl$ ). Азот-центрированные радикалы: монооксид азота ( $\cdot NO$ ), диоксид азота ( $\cdot NO_2$ ), а также химически активный пероксинитрит ( $ONOO^{\cdot} + ONOOH$ ), часто объединяют в группу активных форм азота (АФА). АФК и АФА индуцируют свободнорадикальные процессы, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ), интермедиатами и продуктами которых являются активные радикалы, эндо и гидропероксиды, альдегиды и т.д.

Термин антиоксидант изначально относился к молекуле, которая предотвращала потребление кислорода, другими словами, молекуле, способной противодействовать окислению других молекул кислородом. С конца 19 века антиоксиданты широко использовались в различных промышленных областях, таких как предотвращение коррозии металлов, вулканизация резины и полимеризация топлива при загрязнении двигателей внутреннего сгорания. В тот период многочисленные исследования антиоксидантов были проведены в различных областях химии, и только несколько среди них, в основном касающиеся применения антиоксидантов в предотвращении окислительной прогорклости жира в пищевых продуктах, можно отнести к биохимическим исследованиям. Ситуация кардинально изменилась в середине 20 века. К этому времени были выявлены антиоксидантные свойства у витаминов А, С и Е, и это привело к признанию жизненно важной роли антиоксидантов в аэробных организмах [21, 22]. Появился термин «биологический антиоксидант» — вещество, которое в более низких концентрациях по сравнению с окисляемым субстратом значительно задерживает или предотвращает окисление последнего [23]. С тех пор с каждым годом накапливается огромное количество научных публикаций, связанных с различными аспектами биологического значения антиоксидантов. Изменилось и само определение «антиоксиданты», под которым в настоящее время понимают «вещества, которые могут защи-

щать клетки от неблагоприятного воздействия свободных радикалов и окислительного стресса» [24]. Биологическое значение связывают не только с предотвращением окислительного стресса и минимизацией его последствий в клетках и тканях, но и с профилактикой самых различных заболеваний, включая некоторые виды рака, атеросклероз и нейродегенеративные расстройства [25-28].

Механизмы антиоксидантного действия в биологических системах можно разделить на механизмы обрыва цепи, превентивные механизмы и устранение токсичных продуктов. По первому механизму действуют так называемые разрушающие (обрывающие) цепи антиоксиданты. Они блокируют процесс окисления, дезактивируя свободные радикалы, превращая их в молекулярные продукты. Антиоксиданты такого типа часто называют мусорщиками или скавенжерами (русская транскрипция от английского термина) свободных радикалов. В результате взаимодействия со свободными радикалами сами антиоксиданты окисляются. Именно поэтому существует постоянная потребность в попол-

нении антиоксидантных ресурсов клеток, тканей и органов. Превентивные антиоксиданты ингибируют продукцию первичных радикалов, тем самым снижая скорость инициации цепной реакции, вплоть до полного подавления свободнорадикального окисления [24]. Кроме того, антиоксиданты могут также удалять реакционноспособные молекулы, такие как хлорноватистая кислота [29, 30], и защищать клеточные макромолекулы от модификации конечными продуктами перекисного окисления липидов: 4-гидроксиноненалом (4-HNE) [31] и малоновым диальдегидом (MDA) [32]. Многочисленные молекулярные механизмы, лежащие в основе химии антиоксидантов, обобщены в таблице.

**Особенности свободнорадикальных процессов в коже.** Одной из особенностей окислительных реакций в коже является разнообразие факторов окружающей среды, способствующих выработке АФК, АФА, индукции воспалительных каскадов и последующему возникновению признаков старения кожи и кожных заболеваний.

Таблица – Основные молекулярные механизмы биологических антиоксидантов

Основные механизмы	Специфические механизмы	Потенциальные антиоксиданты
Механизм разрыва цепи	Ингибирование цепных свободнорадикальных реакций путем дезактивации иницирующих радикалов ( $\text{OH}\cdot$ , $\text{O}_2\cdot^-$ )	Витамины С и Е, мочевая кислота, полифенолы растений, гидрохиноны, тиолы, супероксиддисмутаза
	Ингибирование цепных свободнорадикальных реакций путем дезактивации ведущих цепь радикалов: пероксила и алкоксила	Витамин Е, мочевая кислота, ионол, бутилгидроксианизол, полифенолы растений Хиноны, нитрокислотные радикалы
Превентивные механизмы	Связывание (хелатирование) переходные металлов	Фенантролин, десферриоксамин, ЭДТА, полифенолы растений
	Ингибирование ферментативных систем, ответственных за генерацию свободных радикалов	Полифенолы растений, витамин Е
	Восстановление пероксида водорода и органических гидропероксидов	Каталаза, глутатионпероксидазы, тиоредоксинпероксидаза, глутатион S-трансферазы
	Ферментативный гидролиз эфирных связей в окисленных фосфолипидах для последующего восстановления пероксидов свободных жирных кислот	Фосфолипаза А <sub>2</sub>
Устранение токсичных продуктов	Защита клеточных макромолекул от модификации токсичными продуктами свободнорадикальных реакций	Мочевая кислота, ликопин, кемпферол, кверцетин, (+)-катехин, карцинин (β-аланил-гистамин), скавенжеры, связанные с салициламином

Примечание – Адаптировано из [24]

Среди этих факторов – промышленные и связанные с транспортом загрязнители воздуха, которые включают твердые частицы, смесь летучих компонентов, таких как альдегиды, бензол, алифатические и ароматические соединения, газообразные молекулы: окись углерода, оксиды азота, озон, диоксид серы [33-35]. Токсичное воздействие на кожу оказывают твердые и газообразные продукты, выделяемые в воздух в результате курения сигарет [36-38]. Однако самое существенное воздействие на открытую поверхность кожи оказывает солнечная радиация. Солнечная радиация исследовалась как основной фактор риска развития рака кожи в течение длительного времени с тех пор, как Molesworth в 1927 году предположил, что воздействие солнца вызывает рак кожи [39]. К настоящему времени было опубликовано много оригинальных и обзорных статей, в которых доказывалась причинно-следственная связь воздействия солнца с заболеваемостью раком и старением кожи [40-43].

Обычно окислительно-восстановительный гомеостаз клеток и внеклеточного матрикса характеризуется балансом между продукцией АФК и АФА и их детоксикацией ферментными защитными системами или антиоксидантами. Некоторые оксидоредуктазы, такие как циклооксигеназы (COX1 и COX2) и липоксигеназы (5-липоксигеназа, 8-липоксигеназа, 12/15-липоксигеназы), гемпероксидазы, синтазы оксида азота (eNOS, pNOS и iNOS), NADPH-оксидазы (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 и DUOX2), продуцируют активные интермедиаты (АФК и АФА) в количествах, соответствующим физиологическим потребностям клеток и кожи в целом [24, 44-51]. Вместе с тем, хорошо известно, что АФК и АФА являются важными участниками и маркерами воспалительного ответа клеток кожи (например, кератиноцитов) на физические, химические и микробные стимулы. Первично они активируют внутриклеточные сигнальные пути, включающие редокс-чувствительные факторы транскрипции, такие как ядерный фактор каппа В (NF-κB) и активаторный белок-1 (AP-1) [52, 53], вызывающие воспалительный ответ клеток кожи, в ходе которого осуществляется быстрый синтез и высвобождение

липидных и белковых медиаторов воспаления, простагландинов и цитокинов, и экспрессия молекул адгезии [54-57]. Под воздействием этих факторов в формирующиеся очаги воспаления рекрутируются антиген-неспецифические макрофаги и гранулоциты. Бактерицидное действие этих клеток опосредовано через развитие респираторного взрыва, результатом которого является, в том числе, вторичная продукция большого количества АФК и АФА. Следует отметить, что при острой воспалительной реакции действие АФК и АФА направлено только на минимизацию вредного воздействия внешних стимулов, область их распространения и продукция полностью контролируется соответствующими ферментами и эндогенными антиоксидантами. Другая ситуация имеет место при хроническом воспалении, для которого характерна повышенная экспрессия и активность нескольких проокислительных ферментов, таких как NOX, iNOS, липоксигеназа и COX2, что приводит к избыточной продукции АФК и АФА и развитию оксидантного стресса [46-49]. В таких случаях хороший терапевтический эффект может быть достигнут в результате селективного фармакологического воздействия на эти ферментативные процессы и поступления в организм и кожу экзогенных антиоксидантов. Существуют доказательства того, что полифенолы, потребляемые в оральной форме, накапливаясь в коже, могут обеспечить защиту от ультрафиолетового излучения и солнечных ожогов [58]. При этом показано, что концентрация эндогенного антиоксиданта снижается, начиная от внешних к более глубоким слоям кожи, после воздействия ультрафиолетового излучения [59].

Еще одной существенной особенностью окислительных процессов в коже является то, что они протекают в условиях относительно низкого содержания кислорода. Хорошо известно, что патофизиологические последствия свободнорадикальных процессов критически зависят от уровня кислорода в тканях, чем больше оксигенация клеток, тем больше биологический эффект вплоть до тех пор, пока не будет достигнуто максимальное насыщение ткани кислородом. Этот так называемый кислородный эффект наиболее заметен, когда клетки подвергаются воздей-

ствию ионизирующего излучения [60], однако кислородный эффект имеет место и при воздействии на живые организмы других факторов, инициирующих возникновение радикалов, например, в случае фотодинамической терапии [61, 62]. Транспорт кислорода эритроцитами и последующая диффузия в ткани являются обязательным условием поддержания жизнедеятельности живых организмов. Парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ), характеризующее состояние оксигенации тканей, отражает баланс между доставкой кислорода и его потреблением. Интенсивность кислородного снабжения тканей и органов зависит от их метаболических потребностей и функционального состояния. Следовательно, каждый орган и ткань характеризуются собственным уникальным статусом «тканевой нормоксии» или «физиоксии» [63]. Точное определение уровня  $O_2$  во всех органах и тканях, особенно в коже человека, достаточно сложная техническая задача, тем не менее уровень кислорода в коже был измерен с помощью различных методов [63-66]. Данные этих исследований показали, что  $pO_2$  увеличивается по направлению от поверхности кожи к дерме. В сосочках дермы (расстояние от поверхности 45–65 мкм),  $pO_2$  составлял  $24,0 \pm 6,4$  мм рт. ст. и снижалось до  $8,0 \pm 3,2$  мм рт. ст. в эпидермисе (расстояние от поверхности 5–10 мкм). Эти значения указывают на недостаток оксигенации поверхностной области кожи в сравнении с другими органами. Например, уровень  $pO_2$  в мышцах, мозге, легких, печени и почках человека варьируется от 29 до 70 мм рт. ст. [63]. Следует отметить, что  $pO_2$  в эпидермисе сопоставимо с  $pO_2$  в митохондриях (всего 5-10 мм рт. ст.) [63, 66]. Слабая оксигенация тканей эпидермиса является фактором, ограничивающим кислородную токсичность, и может обсуждаться как физиологический антиоксидантный механизм, способный в существенной степени предотвратить негативное воздействие окружающей среды на кожу.

**Антиоксиданты кожи.** Помимо рассмотренного выше физиологического антиоксидантного механизма кожа оснащена биохимическими защитными механизмами. Они включают ферментативные антиоксиданты, такие как глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза, а также неэнзима-

тические низкомолекулярные антиоксиданты. Водорастворимые антиоксиданты кожи включают глюкозу, пируват, мочевую кислоту, аскорбиновую кислоту, билирубин и восстановленный глутатион (GSH). Липидорастворимые антиоксиданты включают альфа-токоферол, убихинол-10, ликопин,  $\beta$ -каротин, лютеин, зеаксантин и альфа-каротин [67]. В целом, наружная часть кожи, эпидермис, содержит более высокие концентрации антиоксидантов, чем дерма [68, 69]. В липофильной фазе клеток  $\alpha$ -токоферол является наиболее заметным антиоксидантом, в то время как витамин С и GSH в наибольшем количестве содержатся в цитозоле. При этом гидрофильные неэнзиматические антиоксиданты, включая L-аскорбиновую кислоту, GSH и мочевую кислоту, по-видимому, преобладают в коже человека [70]. Их общая концентрация в дерме и эпидерме более чем в 10-100 раз больше, чем у витамина Е или убихинола. Антиоксидантная система кожи защищает клетки от окислительного повреждения и предотвращает выработку цитотоксичных продуктов окисления, таких как 4-HNE или МДА, которые способны вызвать апоптоз и структурно-функциональные нарушения в коже. Однако, эффективность защитного действия не всегда обеспечивает 100-процентную защиту. И в тех случаях, когда выраженность окислительного стресса превышает возможности естественной антиоксидантной способности кожи, имеет место изменение клеточного гомеостаза и развитие дегенеративных процессов, в том числе преждевременное старение кожи. Старение является биологическим процессом, общим для всех живых организмов, в ходе которого происходит необратимая, прогрессирующая потеря способности поддерживать гомеостаз как отдельных клеток, тканей, органов, так и организма в целом. Предпринимаются многочисленные попытки фармакологического усиления гомеостатической способности клеток и тканей, в том числе с помощью экзогенных антиоксидантов. Обычно в этом случае используют топические формы их применения. Топические продукты/препараты могут быть в форме крема, содержащего природные антиоксиданты, в первую очередь фенольные и полифенольные соединения. В последние годы, в дополнение к традиционному способу защиты кожи с помощью мест-

ного использования кремов, содержащих антиоксиданты, появился новый подход, основанный на использовании системных фармакологических агентов, способных снизить возможное негативное воздействие экспозома на организм человека, и, в частности, подавить воспаление и избыточную продукцию АФК, вызванные воздействием ультрафиолета [71-73]. Такая стратегия обычно основана на использовании ряда различных по структуре природных и синтетических оральных агентов, например незаменимых микроэлементов, витаминов, фенольных и полифенольных соединений, каротиноидов. Общим для них является то обстоятельство, что они обладают противовоспалительным и антиоксидантным потенциалом, усиливающим системную защиту от негативного воздействия экспозома [74]. Источниками полифенольных соединений являются в основном фрукты, овощи, орехи и семена, корни, кора, листья разных растений, травы, а также обработанные продукты: такие как темный шоколад, чай, кофе и красное вино. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что регулярное употребление в пищу растительных полифенольных соединений (РПС) может предотвратить вредное воздействие экспозома и, в частности, ультрафиолета на клетки кожи. Таким образом, продукты богатые РПС могут быть рекомендованы для повышения эффективности системной защиты кожных покровов в условиях возрастающего негативного воздействия факторов внешней среды на организм [72].

**Заключение.** Усиление негативного воздействия экспозома в результате увеличения солнечной радиации, содержания в атмосфере продуктов горения органического топлива, других загрязнителей воздуха в виде твердых частиц или летучих веществ приводит к тому, что эндогенные антиоксиданты оказываются неспособными полностью предотвратить развитие оксидантного стресса и обусловленных им структурно-функциональных нарушений в коже. Усиление антиоксидантного статуса кожи в результате топического использования экзогенных антиоксидантов и поступления их в организм с продуктами питания с высоким содержанием РПС рассматривается как перспективная стратегия профилактики кожных заболеваний.

## Список литературы

1. Krutmann, J. The skin aging exposome / J. Krutmann, A. Bouloc, G. Sore [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2017. – Vol. 85. – P. 152–161. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015.
2. Lei, Y. Skin premature aging induced by tobacco smoking: the objective evidence of skin replica analysis / Y. Lei, A. Morita, T. Tsuji // *J. Dermatol. Sci.* – 2001. – Vol. 27. – P. 26–31.
3. Gilchrest, B.A. Photoaging / B.A. Gilchrest // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – E. 2–6. DOI: 10.1038/skinbio.2013.176.
4. Kim, K.H. A review on the human health impact of airborne particulate matter / K.H. Kim, E. Kabir, S. Kabir // *Environ. Int.* – 2015. – Vol. 74. – P. 136–143. DOI: 10.1016/j.envint.2014.10.005.
5. Nakamura, M. Environment-induced lentigenes: formation of solar lentigenes beyond ultraviolet radiation / M. Nakamura, A. Morita, S. Seite [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2015. – Vol. 24. – P. 407–411. DOI: 10.1111/exd.12690.
6. Chang, A.L.S. Expanding our understanding of human skin aging / A.L.S. Chang // *J. Invest. Dermatol.* – 2016. – Vol. 136. – P. 897e899. DOI:10.1016/j.jid.2016.02.020.
7. Petruk, G. Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging / G. Petruk, R. Del Giudice, M.M. Rigano [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – ID 1454936. DOI:10.1155/2018/1454936.
8. Krämer, U. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas / U. Krämer, D. Sugi-ri, U. Ranft [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2009. Vol. 56. – P. 99–105.
9. Krutmann, J. Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications / J. Krutmann, W. Liu, L. Li [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2014. – Vol. 76. – P. 163–168. DOI:10.1016/j.jdermsci.2014.08.008.
10. Kim, K.E. Air pollution and skin diseases: adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases / K.E. Kim, D. Cho, H.J. Park // *Life Sciences.* – 2016. – Vol. 152. – P. 126–134. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.03.039.
11. Miller, D.L. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence / D.L. Miller, M.A. Weinstock // *J. Am. Acad. Dermatol.* –

1994. – Vol. –30. – P. 774–778. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)81509-5.
12. de Gruijl, F.R. Skin cancer and solar UV radiation / F.R. de Gruijl // *Eur. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 35. – P. 2003–2009. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00283-x.
13. Loomis, D. The carcinogenicity of outdoor air pollution / D. Loomis, Y. Grosse, B. Lauby-Secretan [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 1262–1263. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70487-x.
14. Ichihashi, M. UV-induced skin damage / M. Ichihashi, M. Ueda, A. Budiyo [et al.] // *Toxicology.* – 2003. – Vol. 189, N 1–2. – P. 21–39. DOI: 10.1016/s0300-483x(03)00150-1.
15. Brinker, T.J. Dermatologist's ammunition in the war against smoking: a photoaging app / T.J. Brinker, A. Enk, M. Gatzka [et al.] // *J. Med. Internet. Res.* – 2017. – Vol. 19, N 9. – P. e326. DOI: 10.2196/jmir.8743.
16. Misery, L. Comparative study of stress and quality of life in outpatients consulting for different dermatoses in 5 academic departments of dermatology / L. Misery, L. Thomas, D. Jullien [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 18, N 4. – P. 412–415. DOI: 10.1684/ejd.2008.0466.
17. Mancebo, S.E. Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health / S.E. Mancebo, S.Q. Wang // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29, N 12. – P. 2326–2332. DOI: 10.1111/jdv.13250.
18. Petruk, G. Antioxidants from Plants Protect against Skin Photoaging. / G. Petruk, R. Del Giudice, M.M. Rigano [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – ID1454936. – 11 p. DOI: 10.1155/2018/1454936.
19. Potapovich, A.I. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF $\kappa$ B and AhR and EGFR-ERK pathway / A.I. Potapovich, D. Lulli, P. Fidanza [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 255, N 2. – P. 138–149. DOI: 10.1016/j.taap.2011.06.007.
20. Pastore, S. Plant polyphenols regulate chemokine expression and tissue repair in human keratinocytes through interaction with cytoplasmic and nuclear components of epidermal growth factor receptor system / S. Pastore, A.I. Potapovich, D. Lulli [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2011. – Vol. 16, N 4. – P. 314–328. DOI: 10.1089/ars.2011.4053.
21. Jacob, R. Three eras of vitamin C discovery / R. Jacob // *Subcell. Biochem.* – 1996. – Vol. 25. – P. 1–16.
22. Knight, J. Free radicals: their history and current status in aging and disease. / J. Knight // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1998. – Vol. 28. – P. 331–346.
23. Halliwell, B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. Gutteridge // *Free radicals in biology and medicine* / eds. B. Halliwell, J. Gutteridge. – 3rd Edition, Oxford University Press, Oxford, 1999. – P. 1–25.
24. Kostyuk, V.A. Mechanisms of the suppression of free radical overproduction by antioxidants / V.A. Kostyuk, A.I. Potapovich // *Front. Biosci. (Elite Ed).* – 2009. – Vol. 1. – P. 179–188. DOI: 10.2741/E17.
25. Reuter, S. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? / S. Reuter, S.C. Gupta, M.M. Chaturvedi [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49, N 11. – P. 1603–1616. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
26. Lee, J.H. Dietary phytochemicals and cancer prevention: Nrf2 signaling, epigenetics, and cell death mechanisms in blocking cancer initiation and progression / J.H. Lee, T.O. Khor, L. Shu [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 137, N 2. – P. 153–171. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.09.008.
27. Godic, A. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment / A. Godic, B. Poljšak, M. Adamic [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2014. – Vol. 2014. – 6 p. – ID 860479. <https://doi.org/10.1155/2014/860479>.
28. Nosrati, N. Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds / N. Nosrati, M. Bakovic, G. Paliyath // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 10. – P. E2050. DOI: 10.3390/ijms18102050.
29. Maitra, D. Destruction of biological tetrapyrrole macrocycles by hypochlorous acid and its scavenging by lycopene / D. Maitra // *Wayne State University Dissertations.* – 2011. – 357 p. [https://digitalcommons.wayne.edu/oa\\_dissertations/357](https://digitalcommons.wayne.edu/oa_dissertations/357).

30. Amić, A. The 2H+/2e- free radical scavenging mechanisms of uric acid: thermodynamics of NH bond cleavage / A. Amić, Z. Marković, J.M. Dimitrić Marković [et al.] // *Comput. Theor. Chem.* – 2016. – Vol. 1077. – P. 2–10. DOI:10.1016/j.comptc.2015.09.003.
31. Marchette, L.D. Carcinine has 4-hydroxynonenal scavenging property and neuroprotective effect in mouse retina / L.D. Marchette, H. Wang, F. Li [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53, N 7. – P. 3572–3583. DOI:10.1167/iovs.11-9042.
32. Zagol-Ikapite, I. Modification of platelet proteins by malondialdehyde: prevention by dicarbonyl scavengers / I. Zagol-Ikapite, I.R. Sosa, D. Oram [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2015. – Vol. 56. – P. 2196–2205. DOI: 10.1194/jlr.P063271.
33. Vierkotter, A. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging / A. Vierkotter, T. Schikowski, U. Ranft [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 2719e26. DOI:10.1038/jid.2010.204.
34. Hüls, A. Traffic-related air pollution contributes to development of facial lentiginosities: further epidemiological evidence from Caucasians and Asians / A. Hüls, A. Vierkotter, W. Gao [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2016. – Vol. 136, N 5. – P. 1053–1056. DOI: 10.1016/j.jid.2015.12.045.
35. Rajagopalan, P. Proteome-wide changes in primary skin keratinocytes exposed to diesel particulate extract-A role for antioxidants in skin health / P. Rajagopalan, A.P. Jain, V. Nanjappa [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2018. – Vol. 91, N 3. – P. 239–249. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.05.003.
36. Tamai, Y. Association of cigarette smoking with skin colour in Japanese women / Y. Tamai, M. Tsuji, K. Wada [et al.] // *Tob. Control.* – 2014. – Vol. 23, N 3. – P. 253–256. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050524.
37. Leonardi-Bee, J. Smoking and the risk non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis / J. Leonardi-Bee, T. Ellison, F. Bath-Hextall // *Arch. Dermatol.* – 2012. – Vol. 148, N 8. – P. 939–946. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.1374.
38. Dusingize, J.C. Cigarette smoking and the risks of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma / J.C. Dusingize, C.M. Olsen, N.P. Pandeya [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2017. – Vol. 137, N 8. – P. 1700–1708. DOI: 10.1016/j.jid.2017.03.027.
39. Molesworth, E.H. Rodent Ulcer / E.H. Molesworth // *Med. J. Aust.* – 1927. – Vol. 1. – P. 878–895.
40. Kligman, A.M. Early destructive effect of sunlight on human skin / A.M. Kligman // *JAMA.* – 1969. – Vol. 210, N 13. – P. 2377–2380.
41. Cleaver, J.E. UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis / J.E. Cleaver, E. Crowley // *Front. Biosci.* – 2002. – Vol. 7. – P. d1024–1043. DOI: 10.2741/A829.
42. Ramasamy, K. Ultraviolet radiation-induced carcinogenesis: Mechanisms and experimental models / K. Ramasamy, M. Shanmugam, A. Balupillai [et al.] // *J. Radiat. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 8. – P. 4–19. DOI: 10.4103/0973-0168.199301.
43. Cleaver, J.E. Ultraviolet radiation carcinogenesis. Part 4: Carcinogenesis / J.E. Cleaver, S. Ortiz-Urda, R. Gulhar [et al.] // *Holland-Frei Cancer Medicine* / eds. R.C. Bast Jr., C.M. Croce, W.N. Hait [et al.]. – 2017. – P. 322–327. DOI:10.1002/9781119000822.hfcm026.
44. Brigelius-Flohe, R. Redox events in interleukin-1 signaling / R. Brigelius-Flohe, A. Banning, M. Kny [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2004. – Vol. 423. – P. 66–73. DOI: 10.1016/j.abb.2003.12.008.
45. Afanas'ev, I.B. On mechanism of superoxide signaling under physiological and pathophysiological conditions / I.B. Afanas'ev // *Med. Hypothesis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 127–129. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.05.009.
46. Valencia, A. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes / A. Valencia, I.E. Kochevar // *J. Invest. Dermatol.* – Vol. 2008. – Vol. 128, N 1. – P. 214–222. DOI: 10.1038/sj.jid.5700960.
47. Korkina, L. The role of redox regulation in the normal physiology and inflammatory diseases of skin / L. Korkina, S. Pastore // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol. 1. – P. 123–141. DOI: 10.2741/E13.
48. Sahoo, S. NADPH oxidases: key modulators in aging and age-related cardiovascular diseases? / S. Sahoo, D.N. Meijles, P.J. Pagano // *Clinio Sci.* – 2016. – Vol. 130, N 5. – P.



- 317–335. DOI:10.1042/CS20150087. ISSN 0143-5221.
49. Zhang, G.Y. NADPH oxidase-2 is a key regulator of human dermal fibroblasts: a potential therapeutic strategy for the treatment of skin fibrosis / G.Y. Zhang, L.C. Wu, T. Dai [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2014. – Vol. 23, N 9. – P. 639–644. DOI: 10.1111/exd.12479.
50. André-Lévigne, D. Reactive Oxygen Species and NOX Enzymes Are Emerging as Key Players in Cutaneous Wound Repair / D. André-Lévigne, A. Modarressi, M.S. Pepper [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 10. – P. E2149. DOI: 10.3390/ijms18102149.
51. Dosoki, H. Targeting of NADPH oxidase in vitro and in vivo suppresses fibroblast activation and experimental skin fibrosis / H. Dosoki, A. Stegemann, M. Taha [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2017. – Vol. 26, N 1. – P. 73–81. DOI: 10.1111/exd.13180.
52. Mattson, D. Heat shock and the activation of AP-1 and inhibition of NF-kappa B DNA-binding activity: possible role of intracellular redox status / D. Mattson, C.M. Bradbury, K.S. Bisht [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2004. – Vol. 20, N 2. – P. 224–233. DOI: 10.1080/02656730310001619956. PMID: 15195516.
53. Roebuck, K.A. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation and binding of the transcription factors AP-1 and NF-kappaB (Review) / K.A. Roebuck // *Int. J. Mol. Med.* – 1999. – Vol. 4, N 3. – P. 223–230. DOI: 10.3892/ijmm.4.3.223.
54. Mahns, A. Contribution of UVB and UVA to UV-dependent stimulation of cyclooxygenase-2 expression in artificial epidermis / A. Mahns, R. Wolber, F. Stab [et al.] // *Photochem. Photobiol.Sci.* – 2004. – Vol. 3, N 3. – P. 257–262. DOI: 10.1039/b309067a.
55. Belli, R. Elevated 8-isoprostane levels in basal cell carcinoma and in UVA irradiated skin / R. Belli, P. Amerio, L. Brunetti [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 18, N 3. – P. 497–502. DOI: 10.1177/039463200501800309.
56. Ley, K. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated / K. Ley, C. Laudanna, M.I. Cybulsky // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7, N 9. – P. 678–689. DOI: 10.1038/nri2156.
57. Meyskens, F.L.Jr. Redox-redux and NADPH oxidase (NOX): even more complicated than we thought it might be / F.L.Jr. Meyskens, F. Liu-Smith // *J. Invest. Dermatol.* – 2017. – Vol. 137, N 6. – P. 1208–1210. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.019.
58. Saric, S. Polyphenols and Sunburn / S. Saric, R.K. Sivamani // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, N 9. – P. 1–22. DOI: 10.3390/ijms17091521.
59. Abla, M.J. Quantification of skin penetration of antioxidants of varying lipophilicity / M.J. Abla, A.K. Banga // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2013. – Vol. 35, N 1. – P. 19–26. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2012.00728.x.
60. Thoday, J.M. Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by X-rays / J.M. Thoday, J. Read // *Nature.* – 1947. – Vol. 160. – P. 680–609. DOI: 10.1038/160608a0.
61. Foster, T.H. Dosimetry in photodynamic therapy: oxygen and the critical importance of capillary density / T.H. Foster, L. Gao // *Radiat. Res.* – 1992. – Vol. 130. – P. 379–383. DOI: 10.2307/3578385.
62. Henderson, B.W. Choice of oxygen-conserving treatment regimen determines the inflammatory response and outcome of photodynamic therapy of tumors / B.W. Henderson, S.O. Gollnick, J.W. Snyder [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, N 6. – P. 2120–2126. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-3513.
63. Carreau, A. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia / A. Carreau, B. El Hafny-Rahbi, A. Matejuk [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15, N 6. – P. 1239–1253. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x.
64. Wang, W. Oxygen partial pressure in outer layers of skin of human finger nail folds / W. Wang, C.P. Winlove, C.C. Michel // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 549. – P. 855–863. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.037994.
65. Evans, S.M. Oxygen levels in normal and previously irradiated human skin as assessed by EF5 binding / S.M. Evans, A.E. Schrlau, A.A. Chalian [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126, N 12. – P. 2596–2606. DOI: 10.1038/sj.jid.5700451.
66. Keeley, T.P. Defining physiological normoxia for improved translation of cell physiology

- to animal models and humans / T.P. Keeley, G.E. Mann // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, N 1. – P. 161–234. DOI: 10.1152/physrev.00041.2017.
67. Shindo, Y. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light / Y. Shindo, E. Witt, L. Packer // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol. 100, N 3. – P. 260–265. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12469048.
68. Shindo, Y. Recovery of antioxidants and reduction in lipid hydroperoxides in murine epidermis and dermis after acute ultraviolet radiation exposure / Y. Shindo, E. Witt, D. Han [et al.] // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 1994. – Vol. 10, N 5. – P. 183–191.
69. Shindo, Y. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin / Y. Shindo, E. Witt, D. Han [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 1994. – Vol. 102, N 1. – P. 122–124. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12371744.
70. Thiele, J. Permeability and antioxidant barriers in aged epidermis / J. Thiele, C.O. Barland, R. Ghadially [et al.] // *Skin Aging* / eds. B. Gilchrist, J. Krutmann. – Springer, Berlin, Germany, 2006. P. 65–79.
71. Parrado C. Oral photoprotection: effective agents and potential candidates / C. Parrado, N. Philips, Y. Gilaberte [et al.] // *Front. Med.* – 2018. – Vol. 5 – P. 1–19. DOI: 10.3389/fmed.2018.00188.
72. Fernández-García, E. Skin protection against UV light by dietary antioxidants / E. Fernández-García // *Food Funct.* – 2014. – Vol. 5, N 9. – P. 1994–2003. DOI: 10.1039/c4fo00280f.
73. Alvim Sant'Anna Addor, F. Oral Photoprotection / F. Alvim Sant'Anna Addor, H. Ponzio, F. Naranjo Ravelli // *Daily routine in cosmetic dermatology: Clinical approaches and procedures in cosmetic dermatology* / eds. M.C.A. Issa, B. Tamura. – Cham: Springer, 2016. – P. 1–8.
74. Antioxidants and its functions in human body – A Review / A. Yadav, R. Kumari, A. Yadav [et al.] // *Res. Environ. Life Sci.* – 2016. – Vol. 9, N 11. – P. 1328–1331.

*Received 23 September 2021*