

**Синергизм пептидов и альфа-гидроксикислот в коррекции возрастных изменений кожи**

**Л. А. Столина**, врач-дерматокосметолог, генеральный директор компании «Лоджик Линк», Москва

**Е. М. Сажнева**, врач-дерматокосметолог, тренинг-менеджер по бренду DermaQuest Skin Therapy, компания «Лоджик Линк», Москва

**Е. П. Буровик**, к.м.н., врач-дерматокосметолог, МЦКК «Эклан», Москва

**Резюме**

Проведено доказательное клинико-лабораторное исследование, подтверждающее клиническую эффективность синергизма действий альфа-гидроксикислот и пептидов на примере альфа-пептидного пилинга от компании DermaQuest™ Skin Therapy (США). По результатам исследования, проведенного Медицинским центром косметологической коррекции «ЭКЛАН» на базе Испытательного лабораторного центра ГУ ЦКБ и поликлиник РАН, альфа-пептидный пилинг не оказывает раздражающего и аллергизирующего действия; удобен в практическом применении и повышает показатели влагометрии, эластичности и профилометрии кожи.

**Ключевые слова:** пептиды, альфа-пептидный пилинг, пилинг фруктовыми кислотами, профессиональный пилинг

До недавнего времени наиболее популярными химическими пилингами были пилинги на основе ретиноидов, фенола и ТСА. Однако начиная с 90-х годов прошлого века все большее внимание стали уделять таким активным ингредиентам, как альфа-гидроксикислоты (АНА). Это связано прежде всего с тем, что фруктовые кислоты не вызывают столь сильной воспалительной реакции и такого длительного покраснения кожи, как это свойственно ТСА или фенолу.

Начало научным исследованиям действия АНА на кожу положили американские ученые Eugene Van Scott и Ruey Yu. Разрабатывая средство для лечения ихтиоза, они пришли к выводу о том, что альфа-гидроксикислоты, получаемые из фруктов и сахарного тростника, способны ослаблять связи между роговыми чешуйками, вызывая их ускоренное слущивание. Применение этих нетоксичных веществ дает хороший терапевтический эффект и при лечении целого ряда дерматологических заболеваний, и при коррекции возрастных изменений кожи. В 1988 году Eugene Van Scott и Ruey Yu создали компанию по производству и распространению дерматокосметологических средств, содержащих альфа-гидроксикислоты.

**Эффекты АНА**

Альфа-гидроксикислоты – гликолевая, молочная, яблочная, винная, лимонная и др. - это органические кислоты, имеющие наряду с кислотной (карбоксовой) группой – COOH и спиртовую группу –OH. Применение АНА в химических пилингах обусловлено воздействиями, которые они оказывают на кожу, это прежде всего:

- действие на кожу от лёгкого разрыхления до отслойки эпидермиса (в зависимости от концентрации и показателей pH кислоты);
- увеличение гидратации кожи (во-первых, за счет повышения содержания функционально активного NMF (натурального увлажняющего фактора), во-вторых, гигроскопичные молекулы АНА способны связывать воду и, проникая в кожу, доставляют ее в глубокие слои эпидермиса);
- стимуляция деления кератиноцитов, то есть обновления кожи;
- стимуляция фибробластов, усиление синтеза белков и аморфного вещества дермы.

Таким образом, при применении АНА пилингов достигается выраженный омолаживающий эффект, разглаживание морщин, восстановление барьерной функции, одновременно с этим отсутствуют какие-либо системные (как в случае ретиноевых пилингов), а также локальные осложнения (избыточное шелушение и покраснение).

Чаще всего применяются пилинги с гликолевой и молочной кислотами. Гликолевая кислота отличается самой маленькой молекулярной массой, благодаря чему обладает лучшей способностью к пенетрации. Это качество позволяет использовать ее не только в качестве увлажняющего и эксфолилирующего вещества, но и как проводниковый компонент для других активных ингредиентов косметического средства.

Молочная кислота входит в состав NMF (натурального увлажняющего фактора) рогового слоя, а L-изомер молочной кислоты принимает участие в синтезе керамидов, главным образом керамидов-1, которые укрепляют липидный барьер кожи. Таким образом, молочная кислота наряду с мягким отшелушивающим действием оказывает выраженное увлажняющее действие и восстанавливает защитный барьер кожи.

Безопасность и эффективность пилингов на основе альфа-гидроксикислот зависит не только от концентрации этих кислот, но и от водородного показателя - рН. И здесь возникает определенная сложность. Чем выше концентрация кислоты, тем больше в растворе ионов водорода и тем ниже рН. Значение рН определяет эффективность проникновения кислот в кожу: чем ниже рН, тем глубже препарат проникает в дерму. В среднем рН кожи составляет 5,5, соответственно средства, способные оказывать на кожу стимулирующий эффект, должны обладать рН менее 5,5, а препараты для профессиональной коррекции - рН менее 3,5. Однако при понижении рН растет раздражающее действие препарата, вызывающее воспалительную реакцию (дерматит).

Решить данную проблему можно путем частичной нейтрализации кислот при помощи специальных буферных растворов, связывающих избыток ионов водорода и переводящих часть кислоты в соли. Такие препараты содержат как свободные кислоты, так и соли, из которых в нижних слоях эпидермиса образуется кислота. Этот метод позволяет увеличивать концентрацию кислоты, сохраняя рН практически неизменным.

Научно доказано, что между рН кислоты, ее влиянием на скорость обновления эпидермиса и степенью раздражения кожи существует самая тесная связь. При рН ниже 3,0 кислота оказывает заметный стимулирующий эффект, но также и достаточно высокую степень раздражения кожи. Высказывается предположение, что на эффект лечения влияет даже не только количество кислоты, но и само изменение рН кожи под действием кислоты. Это связано с тем, что изменение рН приводит к активации ферментов, вовлеченных в процесс обновления кожи. Таким образом, всегда стоит выбор между эффективностью пилинга и его агрессивностью.

Большинство современных женщин не имеют возможности выделить из своего плотного графика одну-две недели на восстановительный период. А главное - при всех преимуществах поверхностных и поверхностно-срединных химических пилингов их эффективность становится уже недостаточной для требовательного потребителя услуг профессиональной косметологии. Современная косметологическая процедура должна обеспечивать комплексную коррекцию возрастных изменений кожи с максимально выраженным и пролонгированным эффектом. Так возникла идея о потенцировании действия альфа-гидроксикислот введением в пилинг-систему других активных ингредиентов. Особое внимание в связи с этим привлекают пептиды – вещества, совершившие прорыв научной косметологии в области коррекции возрастных изменений.

## Пептиды в составе альфапептидных пилингов

Пептиды представляют собой высокомолекулярные органические соединения, построенные из остатков аминокислот, соединенных между собой пептидными связями, относительно прочными и в то же время лабильными. В клетках организма постоянно синтезируются пептиды, обладающие высокой биологической активностью и служащие регуляторами разнообразных физиологических процессов.

В anti-age косметике используются разные пептиды, которые при попадании на кожу действуют в зависимости от своего аминокислотного состава, молекулярной массы, а также косметической формы препарата. Однако высокомолекулярные пептиды не способны проникать через эпидермис и не поддерживают синтез собственного коллагена и эластина дермы.

Благодаря применению современных технологий в настоящее время разработаны и синтезированы пептиды, которые преодолевают эпидермальный барьер. В их состав входит от 2 до 8 аминокислот, связанных между собой пептидной связью. Именно эти пептиды и используются с целью коррекции возрастных изменений, благодаря их способности запускать биохимические реакции, направленные на стимуляцию синтеза собственного коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, а также восстановление клеток кожи и улучшение микроциркуляции.

Сегодня в мире существует всего несколько компаний-производителей пептидов для косметических препаратов, чья продукция запатентована и обладает доказанной эффективностью и безопасностью; это Sederma SA (Франция), JPT (Германия), GL Synthesis (Китай), Mimotopes (Австралия), Pentapharm (Швейцария), Lipotec (Испания).

По характеру действия все синтетические пептиды разделяют на несколько групп:

- пептиды ботулоподобного действия: «Аргирелин» (ацетил гексапептид-3), «SYN-АКЕ» (дипептид диаминобутирол бензиламида диацетат), «SNAP-8» (ацетил октапептид-3);
- пептиды, реструктурирующие матрикс дермы, то есть стимулирующие выработку коллагена, эластина и гликозаминогликанов фибробластами («Матриксил» (пальмитоил пентапептид-4), SYN-COLL (пальмитоил трипептид-5), ASC III (дипальмитоил гидроксипролин);
- пептиды, обладающие иммуномодулирующим, противовоспалительными и противоотечными свойствами (Regu-Age (растительный комплекс на основе соевых пептидов), «Ригин» (пальмитоил тетрапептид-7);
- пептиды, обладающие отбеливающими свойствами («Меланостатин-5» (аква-декстран-нонапептид-1).

Нужно помнить, что эффект от действия пептидов развивается во времени. Например, если при инъекционном введении препаратов, содержащих ботулотоксин типа А, максимальный эффект достигается в течение 2-15 дней, то для развития миорелаксирующего эффекта от наружного применения пептидов необходимо от 2 до 12 недель, в зависимости от исходного состояния кожи и глубины морщин; зато риск развития побочных эффектов сведен практически к нулю.

Единственными противопоказаниями к местному применению пептидов являются воспалительные процессы в месте нанесения и индивидуальная чувствительность к этим компонентам.

С учетом возможностей синтезированных короткоцепочечных пептидов и преимуществ химических пилингов с АНА компанией DermaQuest™ Skin Therapy (США) был разработан альфа-пептидный пилинг, эффективность которого обусловлена синергизмом действия альфа-гидроксикислот и пептидов. В привычную пилинг-систему были введены следующие активные пептиды.

«Аргирелин» (Lipotec, Испания) - ацетил гексапептид-3. Сходен по структуре с одним из белков комплекса SNARE – SNAP-25. Благодаря образованию комплекса SNARE происходит высвобождением из нервного окончания нейротрансмиттера (ацетилхолина) путем нейронального экзоцитоза в синаптическую щель. «Аргирелин» конкурентно занимает место SNAP-25, тем самым нарушается формирование и стабильность SNARE, то есть образуется дефектный транспортный комплекс, который уже не в состоянии доставить и высвободить ацетилхолин в синаптическую щель. В результате уменьшается мышечное взаимодействие, что предотвращает формирование мимических морщин. Главное отличие действия ацетил гексапептида-3 от действия «Ботокса» состоит в том, что этот пептид лишь замедляет проводимость нервного импульса и тем самым мягко расслабляет мышцу без развития паралича мимической мускулатуры, в то время как ботулотоксин полностью прекращает передачу импульсов между клетками и оказывает выраженное воздействие на мимику. «Аргирелин» не токсичен, не оказывает побочных эффектов и хорошо переносится кожей.

«Матриксил» (Sederma, Франция)- пальмитоил пентапептид-4, синтетический липопептид; пептидная часть, состоящая из 5 аминокислот, повторяет фрагмент белковой цепи коллагена. Пальмитиновая кислота в составе молекулы придает ей липофильные свойства, облегчая преодоление эпидермального барьера. Гидрофильная часть молекулы (пентапептид) делает возможной глубокую пенетрацию «Матриксила».

Механизм биологического действия этого пептида связан со стимуляцией синтетической активности фибробластов по механизму обратной связи. Поступление коллагена или фрагмента его молекулы извне способствует активизации синтеза собственного коллагена кожи (I и IV типов), фибронектина и гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты). Таким образом, происходит обновление межклеточного вещества дермы, заметно улучшается тонус и внешний вид возрастной кожи. «Матриксил» оказывает выраженное омолаживающее и разглаживающее действие, подобно ретинолу, но воздействует на более глубокие морщины и не вызывает раздражение кожи.

SYN-COLL (Pentapharm, Швейцария) - пальмитоил трипептид-5, оказывает действие, схожее с природным механизмом синтеза коллагена, опосредованно через ТФР-β (трансформирующий фактор роста β). ТФР-β активизируется многофункциональным протеином тромбоспондином-1. SYN-COLL имитирует последовательность аминокислот тромбоспондина-1 (ARG-PHE-LYS), таким образом активизирует ТФР – β, который является ключевым элементом синтеза коллагена. Благодаря этому происходит укрепление дермы, повышение упругости кожи и уменьшение глубины морщин.

«Ригин» (Sederma, Франция) - пальмитоил тетрапептид-7, как и «Матриксил», является липопептидом. Обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием за счет ингибирования медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-6. ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, синтезируемый в незначительном количестве, и этот синтез строго контролируемый. С возрастом, а также под воздействием УФ-облучения в системе регуляции возникают нарушения, в плазму проникает большое количество ИЛ-6 даже при отсутствии воспалительных предпосылок, что ведет к потере способности к заживлению и замедленной регенерации.

«Ригин» способен восстанавливать равновесие цитокинов, оказывая на кожу заметное омолаживающее действие. Он также является идеальным синергистом, который в средствах коррекции возрастных изменений кожи обеспечивает оптимальное окружение для других активных ингредиентов, направленных на борьбу с кругами и «мешками» под глазами.

Фруктовые кислоты в составе Альфа-пептидного пилинга, помимо выполнения своих традиционных функций, выступают в роли энхансеров, обеспечивая проведение пептидов на уровень сосочкового слоя дермы, где последние кумулируются и осуществляют коррекцию возрастных изменений в промежутке между процедурами пилинга. При курсовом применении альфа-пептидный пилинг стимулирует активность фибробластов, повышая синтез коллагена I, III типа и эластина; активизирует репарацию; увеличивает толщину дермы; сокращает выраженность

глубоких морщин; выравнивает цвет, обладает отбеливающим действием; повышает гидратацию кожи и состоятельность защитных барьеров кожи.

### **Клинико-лабораторное исследование клинической эффективности синергизма альфа-гидроксикислот и пептидов**

В июле 2008 года Медицинским центром косметологической коррекции «ЭКЛАН» на базе Испытательного лабораторного центра ГУ ЦКБ и поликлиник РАН было проведено доказательное клинико-лабораторное исследование с целью подтверждения клинической эффективности синергизма действий альфа-гидроксикислот и пептидов на примере альфа-пептидного пилинга от компании DermaQuest™ Skin Therapy (США).

#### ***Материалы и методы***

Оценивалась эффективность препарата «Основной альфа-пептидный пилинг», представляющего собой комбинацию фруктовых кислот (10% гликолевой и 10% молочной) и 25% пептидов («Аргирелина», «Матриксила», «Ригина», Syn-Coll).

Объективные исследования проводились с определением следующих показателей:

- влагометрии – на кожном анализаторе влаги SKINANALYZER (производства фирмы «Gerbrauchsanweisung Skin Analyzer Softline» (Германия),
- эластометрии – на эластометре SKINELASTOMER EM 25 (производства фирмы «Courage + Khazaka electronic GmbH» (Германия),
- пигментометрии - на пигментометре «SKIN PIGMENTATION ANALYZER SPA 99» («Courage + Khazaka electronic GmbH» (Германия),
- профилометрии кожи – на профилометре «VISIOSCAN VC 98», («Courage + Khazaka electronic GmbH» (Германия).

Заданные показатели определялись до и после применения «Основного альфа-пептидного пилинга».

Длительность клинических исследований - от 2 до 3 месяцев. Продолжительность предпилингового и постпилингового домашнего ухода составляла не менее 2 недель с оценкой клинического статуса испытуемых; частота наблюдения - один раз в неделю.

Группа участников исследования (испытуемых) состояла из 16 женщин в возрасте от 26 до 53 лет с разными типами кожи лица.

За 72 часа до начала клинической апробации у всех пробантов была проведена в области предплечья кожная проба на переносимость: признаков раздражения отмечено не было.

В зависимости от степени инволюционных изменений пациентам было выполнено от 4 до 6 процедур альфа-пептидного пилинга с частотой 1 раз в 1-2 недели.

#### ***Результаты***

*Субъективная оценка.* У всех испытуемых во время и после проведения «Основного альфа-пептидного пилинга» отмечалось отсутствие каких-либо негативных ощущений, а также признаков сосудистой реакции – эритемы. По результатам анализа субъективных ощущений пациентов было сделано однозначное заключение: альфа-пептидный пилинг хорошо переносится, не вызывает шелушения, эритемы, не провоцирует развитие локализованной гиперпигментации. Процедура не сопровождается ощущением жжения и дискомфорта. Кроме этого все испытуемые отмечали, что их кожа становилась более упругой, гладкой и эластичной, выравнивался ее цвет и рельеф.

*Анализ результатов объективных методов исследования.* На фоне применения «Основного альфа-пептидного пилинга»:



- показатель влагометрии во всех случаях возрастал по сравнению с исходным уровнем в среднем на 17 % ;
- эластичность кожи увеличивалась в среднем на 8,4 % от исходного уровня;
- наметилась тенденция к снижению содержания меланина;
- сосудистая реакция (гиперемия) практически не развивалась (данный показатель не отличался от исходного, что подтверждает хорошую переносимость пилинга);
- показатель профилометрии кожи снижался от исходного на 5,4 % (пилинг корректирует морщины и выравнивает рельеф кожи).

Профилометрические исследования оценки микрорельефа кожи осуществляли также дополнительно для каждого пациента с помощью специальной камеры с кольцевым UVA-источником света, которая позволяет получать цифровые черно-белые изображения кожи. Результаты исследований участков кожи показали значительное изменение поверхности кожи после применения альфа-пептидного пилинга: она становилась более гладкой и ровной, происходило уменьшение глубины, ширины и протяженности мелких мимических морщин, устранялось шелушение кожи.

### ***Выводы***

Введение в АНА пилинг пептидов позволяет повысить эффективность его anti-age действия, практически сводится к нулю возможность развития побочных эффектов (эритемы, шелушения, пигментации), ускоряются репаративные процессы в постпилинговом периоде. При этом альфа-пептидный пилинг оказывает щадящее действие на кожу и может рекомендоваться к проведению в период активного солнца.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Благодаря наличию потенцирующего действия входящих в состав Альфа-пептидного пилинга ингредиентов, появилась возможность во-первых, достижения выраженной коррекции возрастных изменений на фоне снижения концентрации кислот и увеличения показателя pH, т.е. при щадящем действии пилинга. Во-вторых, более эффективное проникновение активных пептидов в глубокие слои кожи и достижение ботулоподобного действия, а также стимуляция синтеза коллагена за максимально короткое время.

### **Литература:**

1. **Альфа-гидроксикислоты в современных косметических средствах. Изд. Дом «Косметика и Медицина». Москва. 2001.**
2. **Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. Учебное пособие. М.: Медицина. 2003.**
3. **Бонне К., Селянина О. Мезоботокс – альтернатива или дополнение? Les nouvelles esthétiques (русское издание). 2006.**
4. **Марголина А.А., Эрнандес Е. И. Новая косметология. Том I. ИД «Косметика и медицина». 2005.**
5. **Озерская О.С. Косметология. – М., 2008. – С. 493 – 518.**
6. **Озерская О.С. Косметология. «Издательско-полиграфическое предприятие «Искусство России». 2008.**
7. **Эрнандес Е.И., Марголина А.А., Петрухина А.О. Липидный барьер кожи и косметические средства. – М., - 2005. – С. 42-48.**
8. **Peter T. Pugliese. Advansed Professional Skin Care, Medical Edition. 2005.**