



cantabria labs

celebrate life

Собственные запатентованные комплексы фармацевтического концерна Cantabria Labs (Испания):

SCA® Biorepair Technology – фильтрат сокрета улитки *Cryptomphalus Aspersa* с репарационным действием.

Fernblock® – усиленный биологический фотопротектор на основе стандартизированного экстракта листьев папоротника *Polypodium Leucotomos*.

IFC® CAF – лизат икры улитки – активатор стволовых клеток кожи.

RetinSphere® Technology – инновационная комбинация всесезонных ретиноидов.

Edafence® – стандартизованный экстракт луговика антарктического (*Deschampsia Antarctica*) с мультизащитным и восстанавливающим действием на клетки кожи.



Сборник научных статей.

Репринт материалов, изданных ИД «Косметика и медицина»,
2016 – 2018 годы



Эксклюзивный дистрибутор:
ООО «Астрея» • Тел.: +7 (495) 925-5162
Собственное представительство в Республике Крым:
ООО «Астрея Крым» • Тел.: +7 (978) 069-34-40

www.acosm.ru



 cantabria labs

ENDOCARE

ENDOCARE-C FERULIC EDAFENCE® SERUM Antioxidant + Anti-Pollution

ДЕРМАЛЬНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ
МОЩНЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ БУСТЕР

- ✓ Защита без границ от оксидантного стресса и загрязняющих факторов окружающей среды.
- ✓ Восстановление кожи, повышение тонуса, эластичности и сияния.

Интенсивная омолаживающая сыворотка на основе двух запатентованных технологий Cantabria Labs.



АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ

- 10% SCA® (Фильтрат секрета улитки Cryptomphalus Aspersa): дермальная регенерация и антиоксидантная защита.
- 1% Edfence® (стандартизированный экстракт луговика антарктического (Deschampsia Antarctica)): anti-pollution эффект.
- 10% Стабилизированный витамин С (3-О-этил-аскорбиновая кислота): антиоксидантная защита и сияние кожи.
- 0,5% Феруловая кислота: повышение иммунитета кожи, антиоксидантная защита.



ТЕХНОЛОГИИ



SCA®-комплекс с FGF-активностью для стимуляции фибробластов и синтеза коллагена. Натуральный источник активов для дермальной регенерации.

EDAFENCE® – Anti-pollution-технология

с подтвержденной эффективностью против урона, наносимого коже:

- повреждающими факторами окружающей среды (табачный дым, тяжелые металлы, автомобильные и промышленные выбросы, экстремальные температуры и др.).
- UVA-UVB-HEVL-IR.

EDAFENCE блокирует активацию рецепторов AhR, ингибируя воспалительный каскад.

ПРИМЕНЕНИЕ: НАНОСИТЬ 1-2 РАЗА В ДЕНЬ НА ОЧИЩЕННУЮ КОЖУ ЛИЦА, ШЕИ, ДЕКОЛЬТЕ.

Эксклюзивный дистрибутор:
ООО «Астрея» • Тел.: +7 (495) 925-5162
Собственное представительство в Республике Крым:
ООО «Астрея Крым» • Тел.: +7 (978) 069-34-40




Астрея

ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ, РАСПИСАНИЕ СЕМИНАРОВ на нашем сайте

www.acosm.ru

HELIOCARE

ФОТО
ИММУНО
ЗАЩИТА

360°

ЕЖЕДНЕВНАЯ ПОЛНАЯ ЗАЩИТА
от всех видов излучения –
UVB, UVA, IR-A, ВИДИМЫЙ СВЕТ

ЗАЩИТА • НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ • ПРОФИЛАКТИКА • ВОССТАНОВЛЕНИЕ



Fernblock®

ТЕХНОЛОГИЯ ФОТОИММУНОЗАЩИТЫ

Уникальный экстракт Флебодиума золотистого (Polypodium Leucotomos)



cantabria labs

ENDOCARE NEORETIN BIRETIX HELIOCARE IRALTONE

Эксклюзивный дистрибутор

и организатор конференции:

ООО «Астрея» • Тел.: +7 (495) 925-5162

РЕКЛАМА

Астрея

ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ,
РАСПИСАНИЕ СЕМИНАРОВ
на нашем сайте

www.acosm.ru





ТРОЦЕНКО ТАТЬЯНА ВИКТОРОВНА

Врач-дерматолог, косметолог, ведущий эксперт-методист ООО «Астрея», тренер по химическим пилингам и инъекционным технологиям, внештатный куратор-эксперт медицинской клиники «МедисПА 1», Москва

Инновационные ретиноловые продукты на основе **RetinSphere® Technology:** омоложение – борьба с акне – коррекция пигментации

Ключевые слова:

ретиноиды,
RetinSphere®

Technology,
омоложение кожи,
акне, отбеливание
гиперпигментации

К наиболее частым причинам обращения к врачам-косметологам относятся признаки возрастных изменений и фотостарения, дисхромии, акне и другие воспалительные заболевания кожи. Для их коррекции можно использовать широкий спектр инструментов, однако существуют универсальные подходы, с помощью которых можно «убить сразу несколько зайцев». И одним из таких подходов является использование косметических ретиноидов. Рассмотрим, каким образом они работают и какие возможности дают нам современные ретиноловые комплексы.

Как это работает?**Общие механизмы действия
ретиноидов**

Ретиноиды – это группа веществ, к которой относятся витамин А (ретинол) и химически родственные ему соединения естественного или искусственного происхождения, обладающие схожим влиянием на клетки за счет действия на рецепторы для ретиноевой кислоты (РК). Сам по себе ретинол является неактивной, «транспортной» формой. Биологически активные формы ретиноидов в естественной среде образуются непосредственно в самой

клетке. Первоначально ретинол связывается с внутриклеточными ретинол-связывающими белками (*cellular retinol-binding protein*, CRBP) и доставляется соответствующим ферментам, обеспечивающим его превращение в активные формы – полностью транс-РК (третиноин) и из нее в 9-цис-РК, или в ретиниловые эфиры. Последние являются резервной формой для хранения в клетке – кератиноциты способны превращать и накапливать большое количество ретиниловых эфиров, высвобождая их по мере необходимости, таким образом создавая внутриклеточное депо ретинола [1–3].

Далее активные формы ретиноидов образуют комплекс с внутриклеточными белками, связывающими ретиноевую кислоту (*cellular retinoic acid-binding protein*, CRABP), в составе которого PK транспортируется из цитоплазмы в ядро. В ядре PK соединяется с ядерными рецепторами к ретиноевой кислоте – RAR и RXR (*retinoic acid receptors* и *retinoic X receptors* соответственно), каждый из которых имеет 3 подгруппы: α, β и γ. RAR-γ экспрессируются преимущественно в эпидермальных клетках, RAR-β в дермальных фибробластах, а RAR-α в эмбриональных клетках кожи [4]. Ранее считалось, что транс-PK может связываться только с RAR, а 9-цис-PK с RXR, однако последние исследования показывают, что возможно взаимодействие транс-PK и с RXR [5].

Ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте взаимодействуют с промоторными участками ДНК, носящими название RARE (*retinoic acid response elements*). Эти участки имеются в регуляторных областях целого ряда генов (по некоторым данным их число определяется сотнями), играющих важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток (рис. 1) [6]. Если к RARE присоединяются рецепторы, не связанные с ретиноевой кислотой, то чаще всего они тормозят экспрессию близлежащих генов за счет привлечения белков ко-репрессоров, обусловливающих конденсацию хроматина на этом участке и невозможность чтения информации в ходе транскрипции. Соседение же участка RARE со связанным с PK рецептором зачастую (но не всегда) приводит к активации экспрессии гена. Таким образом, ретиноиды регулируют их работу путем активации или подавления экспрессии (рис. 2) [7]. При этом различные виды топических ретиноидов демонстрируют селективное связывание с отдельными подгруппами ядерных рецепторов и, следовательно, разные эффекты. Например, агонисты RAR-γ стимулируют экспрессию генов, вовлеченных в барьерную защиту и гиперпролиферацию эпидермиса, а вот агонисты RAR-α, наоборот, тормозят работу ретиноид-чувствительных генов [1–7].

Кроме того, ретиноиды (ретиноевая кислота) функционируют как цитокины путем активации рецептора STRA6 –

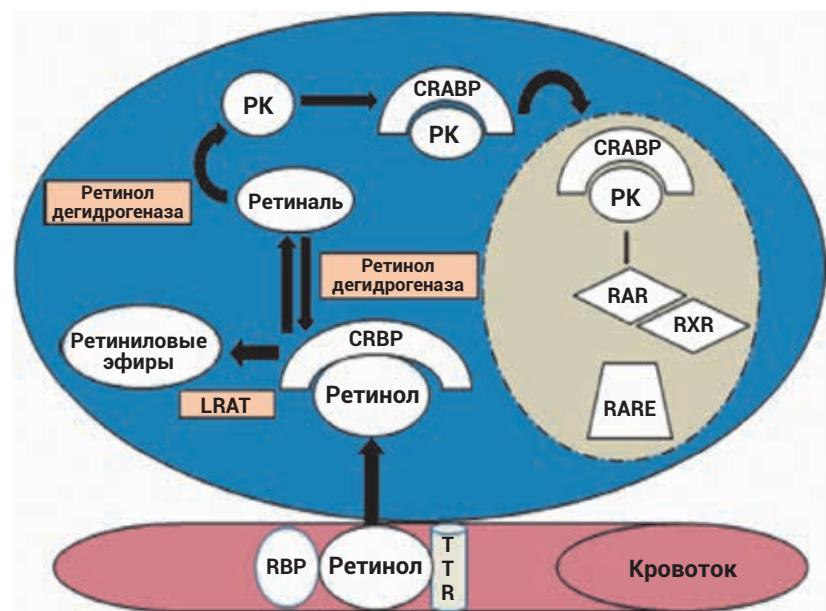


РИС. 1. Схема внутриклеточного метаболизма ретиноидов [2]

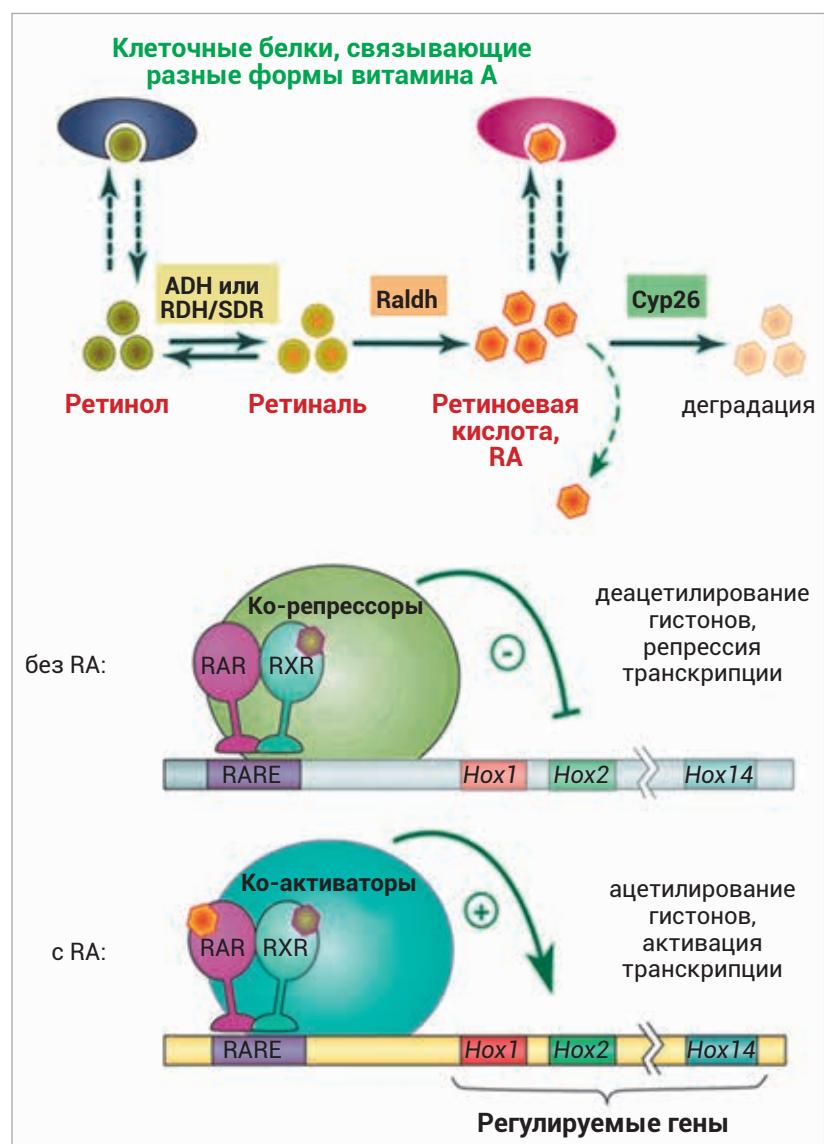


РИС. 2. Молекулярный механизм действия ретиноевой кислоты. ADH, RDH/SDR, Raldh, Cyp26 – ферменты, участвующие в метаболизме витамина А [14]

Клетки чрезвычайно чувствительны к колебаниям количества ретинола и его производных. Одна из систем контроля их действия – это наличие ферментных систем, обеспечивающих инактивацию витамина А и его производных.

трансмембранный переносчика и активатора JAK-STAT сигнального пути [8].

Так работают ретиноиды в целом. Рассмотрим механизмы их действия при конкретных косметологических проблемах.

Депигментирующее действие

Депигментирующее действие ретиноидов реализуется за счет нескольких механизмов. Во-первых, это происходит за счет ускорения пролиферации и дифференцировки базальных кератиноцитов, т.е. активации обновления эпидермиса. Следовательно, они быстрее отрываются от базальной мембраны и начинают продвигаться вверх. Такое уменьшение времени нахождения кератиноцитов в базальном слое обеспечивает сокращение времени их контакта с меланоцитами. Соответственно, уменьшается и количество транспортированных в них меланосом, а значит, и степень окрашивания кератиноцитов [9].

Еще одним механизмом является подавление активности тирозиназы – ключевого фермента синтеза меланина. Точные механизмы пока не определены, однако ученые склоняются к тому, что это происходит не за счет влияния РК на экспрессию гена, кодирующего фермент, а пока неидентифицированного действия на уже работающую тирозиназу.

Кроме того, РК может влиять и непосредственно на меланоциты за счет наличия в них CRABP-I. Однако его переход в активную фазу связан не только с наличием РК в клетке, но и влиянием клеточного окружения – кератиноцитов и фибробластов. Точные механизмы действия в настоящее время изучаются [2, 3].

Коррекция акне

В целом ретиноиды влияют на все звенья патогенеза угревой болезни [3, 10–12]:

- **гиперпродукция кожного сала** – ретиноиды подавляют себогенез за счет уменьшения синтеза в себоцитах триглицеридов, жирных эфиров и восков. В то же время интенсивность образования сквалена, обладающего антиоксидантными и смягчающими свойствами, не меняется, а синтез холестерина даже несколько увеличивается. При этом выявлено, что выраженность таких эффектов будет

зависеть от химической структуры ретиноидов. Так, наиболее сильным себорегулирующим действием обладает синтетическая 13-цис-РК (изотретиноин), даже более выраженным, чем полностью транс-РК;

- **фолликулярный гиперкератоз** – ретиноиды регулируют клеточный цикл, тормозят избыточную пролиферацию эпителия протоков сальных желез, а также уменьшают ороговение и ослабляют связи между роговыми чешуйками, что ускоряет их отшелушивание. В результате в протоке сальных желез не происходит скопления большого количества отмерших клеток и улучшается их элиминация с поверхности кожи, что снижает вероятность закупорки протока;

- **размножение бактерий *P. acne*** – здесь влияние ретиноидов, скорее, опосредованное – они препятствуют формированию антибиотикорезистентности у кожных бактерий. Кроме того, РК влияет на клетки Лангерганса – кожные макрофаги;

- **воспаление** – действие ретиноидов уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления (например, ИЛ-1 β , ФНО- α и окись азота NO). Кроме того, они блокируют некоторые важные воспалительные пути, такие как AP-1, а также миграцию лейкоцитов и толл-подобные рецепторы.

Коррекция возрастных изменений и фотостарения

Возрастное и фотостарение кожи характеризуются постепенной деградацией межклеточного вещества дермы как за счет активации матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих коллагеновые и эластиновые волокна, так и за счет замедления синтеза новых соединительно-тканевых волокон фибробластами. Это приводит к снижению упругости и эластичности кожи и формированию морщин. Ретиноиды блокируют транскрипцию ММП, а также увеличивают количество тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP). Кроме того, ретиноиды активируют синтез проколлагеновых (а следовательно, и коллагеновых) и эластиновых волокон, что уменьшает выраженность морщин и повышает упругость кожи.

Также ретиноиды улучшают и текстуру кожи в первую очередь за счет стимуляции обновления эпидермиса, синтеза гликозаминогликанов, а также повышения влагоудерживающей способности кожи (увеличивают количество натурального увлажняющего фактора) [2, 3, 13].

RetinSphere® Technology в ретиноловой косметике нового поколения

Использование ретиноидов: проблемы и решение

Как было показано выше, ретиноиды обладают возможностями для коррекции наиболее часто встречающихся косметических проблем. Однако, несмотря на эффективность ретиноидов, долгое время их использование было связано с высоким раздражающим потенциалом. Так, еще в 1943 г. было показано, что именно ретинол является причиной тяжелой патологии исследователей Арктики, употребивших в пищу печень белого медведя. У них развивались симптомы острой интоксикации в виде сильнейших головных и желудочных болей, головокружения, рвоты и диареи, а с ладоней и подошв слезала кожа, — в результате они долгое время не могли ходить и что-то делать руками. Причиной этого оказалось экстремально высокое содержание ретинола в печени белого медведя (18000–27000 МЕ/г) — даже в небольшом ее кусочке (250 г) доза ретинола превышает суточную более чем в 1000 раз. Разумеется, в косметологии используются несравненно более низкие дозы ретиноидов, однако нужно понимать, что их действие довольно значительно.

Так, транс-ретиноевая кислота, которая с легкой руки Альберта Клигмана открыла косметологическую эру ретиноидов в 1960-х гг., показывает высокий раздражающий потенциал и в настоящее время используется исключительно в медицинских целях и в течение ограниченного промежутка времени. Позже была синтезирована более безопасная активная форма витамина А — изотретиноин (13-цис-РК), однако и она используется преимущественно в лечебных средствах. В состав же косметических препаратов сегодня включаются неактивные фор-

мы ретиноидов, которые превращаются в активные уже непосредственно в клетках кожи, — ретинол и его эфиры.

Кроме раздражающего действия, ретиноидам также свойственна фототоксичность — они повышают восприимчивость кожи к действию солнечного света. В связи с этим специалисты не рекомендуют наносить препараты витамина А в месяцы высокой солнечной активности, а также в утренние часы и включают солнцезащитные средства в обязательный уход. Более того, некоторые формы ретиноидов сами являются чувствительными к свету и легко разрушаются [1–3].

Последние разработки в области косметической химии позволили увеличить безопасность и улучшить результаты воздействия ретиноидов. Это стало возможным за счет модификации способов их доставки в кожу, а также включения в состав формулы антиоксидантов, УФ-фильтров, эмолентов и увлажняющих средств. Таким образом, современные ретиноловые комплексы дают не только значимые результаты, но и хорошо переносятся пациентами, что повышает их приверженность терапии, а следовательно, еще больше увеличивает эффективность лечения.

Рассмотрим их возможности на примере препаратов линий **BiRetix** и **Neoretin** и **Endocare Cellpro** концерна IFC (Industrial Farmaceutica Cantabria, Испания), основу которых составляет сочетание ретиноидов, подготовленных по особой технологии, — RetinSphere® Technology.

RetinSphere® Technology: состав, действие, доказательная база

RetinSphere® Technology представляет собой комбинацию двух ретиноидов — **гидроксипинаколона ретиноата** и **ретинола в гликосферах**.

Гидроксипинаколона ретиноат является эфиром ретиноевой кислоты, который связывается напрямую с рецепторами RAR. При этом, в отличие от самой ретиноевой кислоты, обладает очень высокой степенью толерантности. Это маленькая липофильная молекула, которая легко проникает через роговой слой и оказывает быстрый эффект за счет отсутствия времени задержки на его активацию.

Ядерные рецепторы
относятся к факторам транскрипции — молекулам,
регулирующим дифференцировку и пролиферацию клеток. Ретиноидные рецепторы
принадлежат к большому суперсемейству
гормон-чувствительных рецепторов,
включающих также рецепторы к стероидам,
гормонам щитовидной железы
и витамину D. Таким образом, схожий механизм действия позволяет поставить ретиноиды в один ряд с вышеперечисленными гормонами.

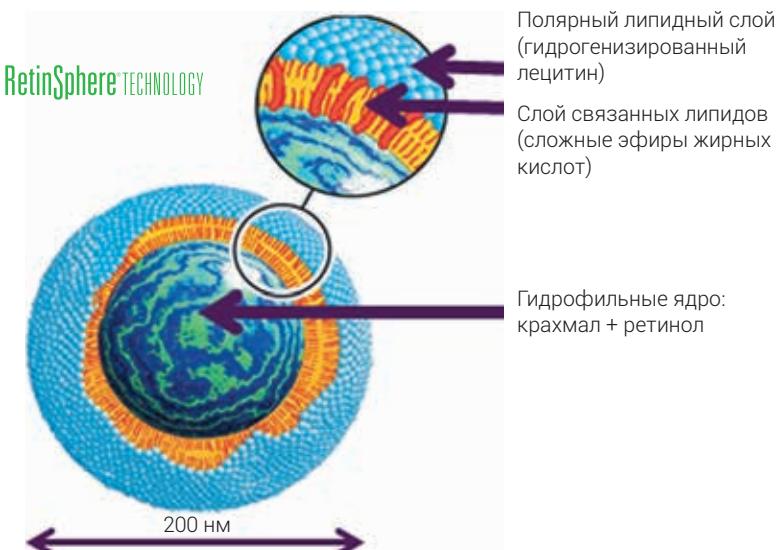


РИС. 3. RetinSphere® Technology. Ретинол в гликосферах

Ретинол в гликосферах — усовершенствованная транспортная форма для трансдермальной доставки ретинола. Гликосфера представляют собой пузырьки диаметром 200 нм, состоящие из

липидного бислоя (гидрогенизированный лецитин и слой связанных липидов из сложных эфиров жирных кислот — технология KBO®), который ограничивает гидрофильное ядро, включающее ретинол и крахмал (рис. 3). Такая упаковка ретинола обеспечивает:

- проникновение ретинола в глубокие слои кожи;
- постепенное его высвобождение (т.е. пролонгированное действие);
- высокую стабильность ретинола от деградации окислителями и УФ.

Технология RetinSphere® используется в линиях:

- **BiRetix** — для борьбы с акне;
- **Neoretin** — для коррекции пигментных дефектов и фотостарения;
- **Endocare CellPro** — для борьбы с хроно- и фотостарением.

Клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность RetinSphere® Technology, представлены в **таблице**.

ТАБЛИЦА. Клинические исследования технологии RetinSphere®

Клиническое состояние	Особенности дизайна	Основные результаты
Акне (BiRetix)	Дизайн: Простое когортное исследование. Количество участников: 20. Критерии включения: наличие легких/умеренных форм акне. Методы: В течение 2 мес 2 раза в день на кожу лица испытуемых наносился гель BiRetix. Оценка результатов: Ежемесячная оценка по Глобальной системе оценки акне (GAGS); биопсия у 10 пациентов в начале и конце исследования	Уменьшение количества высыпаний по GAGS на 70%; снижение числа микрокомедонов на 67%, макрокомедонов — на 37% (рис. 4). Также отмечалось значительное улучшение микроскопической картины. Хорошая и отличная переносимость отмечалась у 80% испытуемых [14]
Акне (BiRetix)	Дизайн: Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Количество участников: 30. Критерии включения: Окончание приема изотретиноина за 0,5–6 мес до начала эксперимента. Методы: В течение 3 мес на одну половину лица пациентов наносился гель BiRetix, на другую — основа без активных компонентов. Оценка результатов: Каждые 1,5 мес	Уменьшение общего числа высыпаний (за исключением пустул) на стороне нанесения геля BiRetix составила 43%, а на контрольной — 15%; частота рецидивов — 17 и 43% соответственно. Улучшения по Шкале глобальной исследовательской оценки (IGA) отмечались на 60% сторон, обрабатываемых гелем, и на 30%, обрабатываемых основой. Увеличение степени увлажнения кожи наблюдалось только на сторонах использования геля. Субъективные улучшения отмечали 90% пациентов. Только у одного пациента развился зуд в начале терапии [15]
Акне (BiRetix)	Дизайн: Пилотное, открытое, многоцентровое, неспонсируемое исследование. Количество участников: 94. Критерии включения: наличие легких/умеренных комедонно-папулезных форм акне. Методы: Каждый вечер на протяжении 12 нед на кожу лица наносился гель BiRetix. Оценка результатов: Каждые 4 нед — оценка баллов GAGS и количества элементов акне	Через 12 нед улучшения по GAGS отмечались у 83% пациентов. Число высыпаний уменьшилось на 40,8%. У 15,3% пациентов отмечались местные реакции в первые 3 нед, не требующие прерывания лечения [16]
Акне (BiRetix)	Дизайн: Простое когортное исследование. Количество участников: 39. Критерии включения: наличие акне умеренной степени тяжести. Методы: 2 терапевтические фазы: лечебная: пероральный изотретиноин до ремиссии; поддерживающая фаза (12 мес) — ежедневное нанесение геля BiRetix. Оценка результатов: Оценка числа рецидивов и переносимости препарата	Рецидивы во второй фазе возникли у 6 человек (15,38%). Нежелательных побочных явлений зафиксировано не было [17].



РИС. 4. Комедогенная форма акне до (А) и после (Б) 60 дней использования геля BiRetix дважды в день [14]

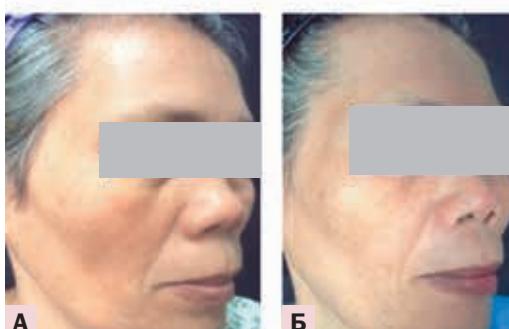


РИС. 6. До (А) и после (Б) 3 мес применения крема Neoretin (утром) и сыворотки Neoretin (вечером) + 1 капсула плацебо внутрь утром и вечером [21]



РИС. 5. Фотографии, подчеркивающие распределение меланина в коже (RBX-технология). Вверху — пациентка до начала лечения, внизу — через 3 мес терапии препаратами Neoretin Discrom Control [18].

Продолжение таблицы

Клиническое состояние	Особенности дизайна	Основные результаты
Мелазма (Neoretin)	Дизайн: Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Количество участников: 27 женщин + 1 мужчина Критерии включения: европеоиды (преимущественно III–IV фототип кожи), 67% с чувствительной кожей. Средняя длительность заболевания – 57 мес. Методы: На протяжении 3 мес на одну половину лица наносили крем Neoretin (утром) и сыворотку Neoretin (вечером), другая половина считалась контролем (основа без активных ингредиентов, крем тоже содержал SPF 50)	Половина, на которую наносился Neoretin: через 3 мес у 89% улучшения на фото (рис. 5), уменьшение выраженности по Шкале тяжести мелазмы (MASI) в среднем на 74%, а по Шкале оценки качества жизни пациентов с мелазмой (MELASQOL) – на 13 баллов. Только в одном случае наблюдалось покраснение и жжение в начале лечения, в остальных переносимость оценивалась как «хорошая» и «очень хорошая». Половина, на которую наносилась основа: у 56% некоторые улучшения на фото, снижение MASI на 55% (вероятный вклад УФ-фильтров и зимнего сезона) [18]
Мелазма (Neoretin)	Дизайн: Проспективное открытое исследование. Количество участников: 27 человек мексиканского происхождения, 90% – женщины. Методы: На протяжении 3 мес на одну половину лица наносили крем Neoretin (утром) и сыворотку Neoretin (вечером)	Субъективное улучшение примерно у 93% пациентов, снижение по MASI (в среднем на 50%) – у 65%, повышение MASI (типичные изменения) – у 3,8%. Выраженное увеличение «сияния» кожи у 77%, улучшение дерматоскопической картины – у 57,7%, легкое кратковременное покраснение кожи – у 23% [19]
Фотостарение (Neoretin)	Дизайн: Пилотное, проспективное, открытое исследование. Количество участников: 30 женщин европейского происхождения + 10 азиатского. Методы: На протяжении 2 мес на одну половину лица наносили крем Neoretin (утром) и сыворотку Neoretin (вечером)	Клинические улучшения отмечались у 70% представителей европеоидной расы и у 80% азиатов. Индекс меланина уменьшился на 16–21%, аналогичное увеличение увлажненности и «сияния» кожи. Нежелательных побочных явлений отмечено не было. Субъективная переносимость обработки оценена как «очень хорошая» [20]
Фотостарение (Neoretin)	Дизайн: Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Количество участников: 80 женщин азиатского происхождения. Методы: 3 мес, 4 группы: I – крем Neoretin (утром) и сыворотка Neoretin (вечером) + 1 капсула плацебо внутрь утром и вечером; II – плацебо вместо сыворотки и крема + по 1 капсуле иммунофотопротектора Heliocare Purewhite® Radiance утром и вечером; III – крем Neoretin (утром) и сыворотка Neoretin (вечером) + по 1 капсуле иммунофотопротектора утром и вечером; IV – плацебо вместо всех средств. Оценка результатов: изменения пигментации и прочих маркеров старения кожи через 1 и 3 мес	Субъективное уменьшение пигментации отметили 75% пациентов из групп I–III и 25% получавших плацебо. Наиболее выраженные (или) быстрые результаты были получены в группе III. В группе I также отмечались аналогичные улучшения мягкости, тона и толщины кожи, а также уменьшение глубины морщин. Среднее снижение индекса меланина составило 19%, повышение увлажненности – 21,7%, а эффекта «сияния» кожи – на 8,9% (рис. 6). Нежелательные побочные явления зафиксированы у 2 человек из III группы, в связи с чем они прервали свое участие в эксперименте. Остальные перенесли курс хорошо [21]

Кроме непосредственного депигментирующего и омолаживающего действия, а также лечения акне, ретиноиды облегчают проникновение в кожу других веществ, которые могут усиливать общие эффекты воздействия.

Быстрее, выше, сильнее

Как уже говорилось ранее, кроме усовершенствования систем доставки и химической модификации активных соединений, в ретиноловые комплексы добавляются дополнительные ингредиенты, которые позволяют усиливать их эффекты и воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов.

Например, в препараты линейки **BiRetix** входит салициловая кислота, которая обладает кератолитической активностью, а также витамин Е, липофильный антиоксидант, оказывающий положительное влияние на барьерную функцию эпидермиса и предотвращающий окисление себума. Более того, состав геля **BiRetix Duo** усилен также противомикробным, противовоспалительным эмолентом растительного происхождения *Bioper-15*, в состав которого входит олигопептид-10 (пептид HB64, Helix BioMedix, Inc.), экстракты меда, рисовых отрубей и босвеллии пильчатой. Этот комплекс активен преимущественно в отношении грамположительных бактерий: 24 штаммов *P. acnes*, в т.ч. резистентных к стандартной антибиотикотерапии, а также бактериям рода *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Эффективность *Bioper-15* (согласно

данним AMA Laboratories, США) сопоставима с бензоилпероксидом, однако его действие при этом не сопровождается повреждением клеточных мембран, т.е. отсутствует раздражающий потенциал. Кроме того, олигопептид-10 в сочетании с салициловой кислотой дают синергетический эффект. В целом препараты линейки **BiRetix** показывают эффективность для лечения комедогенных форм акне, воспалительных высыпаний легкой – средней тяжести, а также в качестве поддерживающей терапии после применения изотретиноина.

Система **Neoretin** кроме ретиноидов, подготовленных по технологии RetinSphere®, содержит в своем составе многокомпонентный и многофункциональный комплекс *Whitening Booster System*, который оказывает влияние на разные этапы патогенеза гиперпигментации. Он содержит такие ингибиторы тирозиназы, как *N*-ацетилглюкозамин, койевую кислоту (свободную и в форме липидных микрокапсул, обеспечивающих пролонгированное действие и снижение раздражающего потенциала), а также *Chromabright*®, *Natriquest*®, *Albatin*®, *Alistin*® – хелатирующие и антиоксидантные молекулы, препятствующие работе тирозиназы. Кроме того, в его состав входит никотинамид, производное витамина В₃, которое снижает транспорт меланосом в кератиноциты на 35–68%. Такое сочетание ретиноидов с ингибиторами меланогенеза обеспечивает комплексный синергетический эффект и позволяет справляться с рецидивирующими и прогрессирующими дисхромиями. Основываясь на результатах клинических исследований, препараты линейки **Neoretin** можно рекомендовать людям с любым фототипом кожи для лечения мелазмы и других типов гиперпигментаций, а также для профилактики и коррекции признаков фотостарения. Более того, возможно их использование в комплексной терапии для повышения эффективности и безопасности других депигментирующих методов – как аппаратных, так и лекарственных. Например, препараты линии **Neoretin** можно комбинировать с гидрохиноном или даже заменять его в случаях, когда использование последнего невозможно.



Препараты линии **Endocare CellPro**, направленные на омоложение возрастной кожи с явными признаками старения (45+), помимо ретинолового комплекса RetinSphere® Technology, стимулирующего эпидермальное обновление и улучшающего проникновение других активных веществ через роговой слой, содержат еще 2 запатентованных комплекса. Один из них – IFC-CAF (лизат икры улитки, обогащенный факторами роста и ценными питательными веществами) – увеличивает синтез компонентов внеклеточного матрикса, миграцию и выживаемость клеток кожи при УФ-облучении, а также снижает уровень молекулярных маркеров старения. Другой – Wharton Gel Complex (олигопептид-sh72) – представляет собой аналог эмбрионального пептида, активирующего хемотаксис и реорганизацию внеклеточного матрикса. Синергическое взаимодействие этих трех активных комплексов позволяет омолодить кожу и замедлить развитие возрастных изменений в стареющих фибробластах, что выражается в уменьшении белков-биомаркеров старения. Препараты **Endocare CellPro** эффективно назначать за 2 нед для подготовки кожи к ретиноловым пилингам, а также на 2–3 мес после прохождения курса ретиноловых пилингов для пролонгации эффекта омоложения кожи.

Агенты под прикрытием

Согласно исследованиям, проведенным в условиях, *in vitro*, ретиноиды, подготовленные по технологии RetinSphere®, лишены фототоксичности, однако активация пролиферации и обновления кератиноцитов может повышать фоточувствительность кожи, в связи с чем рекомендуется применение солнцезащитных средств. Несмотря на то что состав комплексов **BiRetix** и **Neoretin** уже усилен солнечными фильтрами, увлажняющими, противовоспалительными и отшелушивающими компонентами, специалисты рекомендуют использовать отдельные специализированные солнцезащитные и регенерирующие средства для дополнительного улучшения результатов процедур. В качестве средств, обладающих искомыми свойствами, рекомендовано использование препаратов, входящих в линейки **Heliocare** и **Endocare**.

Heliocare

Линия препаратов **Heliocare** (IFC, Испания) предназначена для защиты от вредного солнечного излучения. Препараты содержат комплекс химических и физических фильтров, обуславливающих защиту от ультрафиолетового излучения типа А и В, а также биофильр Fernblock®, являющийся основной не только наружных средств, но и средств для внутреннего применения (пероральных капсул). Биофильр Fernblock® представляет собой полученный по специальной запатентованной технологии экстракт папоротника *Polypodium leucotomos*. Этот экстракт содержит фенольные кислоты и флавоноиды, обладающие фотозащитными, антиоксидантными, противовоспалительными и отбеливающими свойствами, в оптимальных концентрациях, обеспечивающих их высокую эффективность. Биофильр Fernblock® уменьшает количество свободных радикалов, тормозит повреждения ДНК, приводящие к мутации клеток и развитию рака кожи, способствует выживанию фибробластов, сохраняя их структуру, а также защищает клетки Лангерганса, таким образом обладая иммуномодулирующим действием, и в 3 раза увеличивает время безопасной экспозиции кожи к УФ-В, что снижает вероятность солнечных ожогов. Кроме того, в косметических средствах линии **Heliocare** содержатся и другие антиоксиданты (экстракт зеленого чая, различные каротиноиды и витамины), а также увлажнители и светофильтры [22].

Таким образом, препараты линии **Heliocare** помогают защитить фоточувствительную кожу от вредного воздействия солнечных лучей во время использования топических ретиноидов. Кроме того, продукты этой линии (в т.ч. и пероральные капсулы, содержащие антиоксиданты) рекомендуются:

- для ежедневной защиты кожи от солнца и профилактики фотостарения;
- снижения фототоксичности и повышения эффективности медицинских процедур (ПУВА, ФДТ и других видов фототерапии);
- профилактики идиопатических дерматозов («солнечной аллергии»);
- предотвращения ухудшения мелasma и развития поствоспалительной гиперпигментации.

ENDOCARE
CELLPRO



BiRetix



ENDOCARE**ENDOCARE tensage****HELIOCARE****Endocare и Endocare Tensage**

Действие регенерирующих продуктов линий **Endocare** и **Endocare Tensage** (IFC, Испания) в первую очередь основано на наличии в них комплекса SCA® Biorepair Technology (технология биорепарации SCA®) с экстрактом секрета улитки *Cryptomphalus Aspersa*. SCA® содержит:

- низкомолекулярные белки, обладающие свойствами факторов роста фибробластов, — активируют пролиферацию и миграцию фибробластов, положительно влияют на состояние их структурных компонентов и функцию, а также состояние внеклеточного матрикса;
- высокомолекулярные белки — улучшают транспорт и высвобождение кислорода;
- ферменты (коллагеназа) — модуляция коллагенеза (деградация старых и стимуляция синтеза новых коллагеновых волокон);
- антиоксиданты (супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза);
- протеогликаны и гликозаминогликаны — увлажнение, увеличение объема;
- минералы (органический кальций) — укрепление (синтез и поддержка волокон).

Сами по себе продукты линий **Endocare** и **Endocare Tensage** используются для уменьшения признаков фотостарения, разглаживания морщин, повышения эластичности и упругости кожи, а также увлажнения и осветления. Кроме того, их использование является оптимальным вариантом для активации регенеративных процессов после воздействия ретиноидов (как пероральных,

так и топических форм), а также дерматологических и косметических процедур (например, химический и механический пилинг, лазерное воздействие). Это реализуется за счет способности входящих в них компонентов активировать естественные процессы регенерации кожи, сокращать время восстановления, а также уменьшать дискомфорт и снижать риск побочных эффектов [23].

Заключение

Ретиноиды позволяют решать наиболее распространенные проблемы, с которыми пациенты обращаются за косметологической помощью — акне, дисхромии, признаки возрастных изменений и фотостарения кожи. Последние разработки в области косметической химии позволили увеличить эффективность и безопасность современных ретиноловых комплексов. Так, технология RetinSphere®, использующаяся в препаратах линий **BiRetix**, **Neoretin** и **Endocare CellPro**, обеспечивает как мгновенное ударное действие (за счет активного гидроксипинацолона ретиноата), так и мягкое продолжительное влияние (ретинол в микросферах) наряду с низким раздражающим потенциалом, что подтверждено большим количеством исследований. Такие средства можно использовать как в составе монотерапии, так и для комбинированного решения косметических проблем. Использование же дополнительных регенерирующих и солнцезащитных средств обеспечивает еще более выраженные результаты и безопасность процедур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sorg O., Antille C., Kaya G., Saurat J.H. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2006;19(5): 289–296.
2. Riahi R.R., Bush A.E., Cohen P.R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2016; 17(3): 265–276.
3. Марголина А., Эрнандес Е. Новая косметология: Косметические средства. Москва, 2015.
4. Gericke J., Ittensohn J., Mihaly J., et al. Regulation of retinoid-mediated signaling involved in skin homeostasis by RAR and RXR agonists/antagonists in mouse skin. *PLoS One*. 2013; 8(4): e62643.
5. Tsuji M., Shudo K., Kagechika H. Docking simulations suggest that all-trans retinoic acid could bind to retinoid X receptors. *J Computer-Aided Mol Design* 2015; 29(10): 975–988.
6. Balmer J.E., Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *J Lipid Res* 2002; 43: 1773–1808.
7. Campo-Paysaa F., Marlétaz F., Laudet V., Schubert M. Retinoic acid signaling in development: tissue-specific functions and evolutionary origins. *Genesis* 2008; 46(11): 640–656.
8. Iskakova M., Karbyshev M., Piskunov A., Rochette-Egly C. Nuclear and extranuclear effects of vitamin A. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(12): 1065–1075.

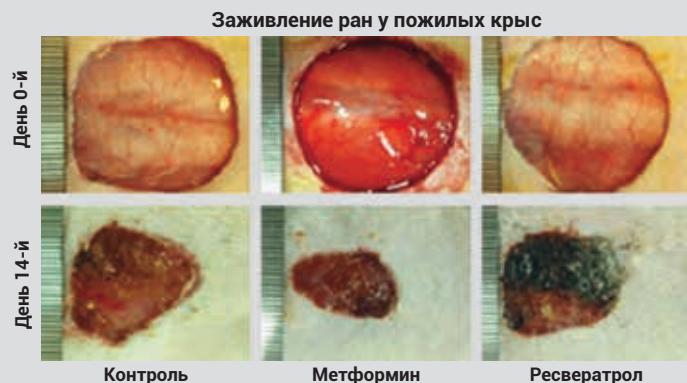
9. Farris P.K., Rendon M.I. The mechanism of action of the topical retinoids for the treatment of nonmalignant photodamage. *J Cosmet Dermatol* 2010; 23:108–119.
10. Thielitz A., Helmdach M., Ropke E.M., Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. *Br J Dermatol* 2001;145:19–27.
11. Czernilewski J., Michel S., Bouclier M. et al. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(Suppl3): 5–12.
12. Leyden J., Stein-Gold L., Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Jun 5.
13. Schmidt N., Gans E.H. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4(11): 22–29.
14. Fabbrocini G., Cacciapuoti S. Evaluation of efficacy and safety of the combined use of two topical retinoids to treat mild / moderate acne. *Eur J Acne* 2012.
15. Truchuelo M.T., Jiménez N., Mavura D., Jaén P. Assessment of the efficacy and safety of a combination of 2 topical retinoids (RetinSphere) in maintaining post-treatment response of acne to oral isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(2): 126–132.
16. Veraldi S., Barbareschi M., Guanziroli E. et al. Treatment of mild to moderate acne with a fixed combination of hydroxypinacolone retinoate, retinol glycospheres and papain glycospheres. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150(2): 143–147.
17. Bettoli V., Zauli S., Borghi A. et al. Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. *G Ital Dermatol Venereol* 2017; 152: 13–7.
18. Truchuelo M.T., Jimenez N., Jaen P. Assessment of the efficacy and tolerance of a new combination of retinoids and depigmenting agents in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2014; 13: 261–268.
19. Millán C.G., Vitale M., Dieulangard M. Evaluation of a new cosmetic combination for melasma treatment in Mexican population. *J Dermatolog Clin Res* 2016; 4(5): 1089.
20. Truchuelo M.T., Gabriel M.T., Chan H.P., Chan G.P., Vitale M. Safety and efficacy of a new regimen in homogenizing and brightening skin complexion among Filipino women. *SM J Dermatol* 2017; 3(1): 1011.
21. Vitale M., Reyes E., Cestone E., Michelotti A., Nobile V. Effectiveness of an innovative combination of retinoids in reducing dark spots and uneven complexion. Poster RADLA, 2014.
22. Троценко Т.В. Иммунофотопroteкция: новая стратегия фотозащиты, реализованная в средствах Heliocare на основе экстракта папоротника Polypodium leucotomos. Косметика и медицина 2017; 2: 74–82.
23. Троценко Т.В. Ранозаживляющие и ремоделирующие свойства секрета улитки и косметических средств на его основе ENDO-CARE – SCA® Biorepair Technology. Косметика и медицина 2017; 1: 84–90.

ANTI-AGE НОВОСТИ

Метформин улучшает заживление кожных ран

Во всем мире активно ведутся поиски средств, которые смогли бы увеличить продолжительность жизни. И хотя впечатляющие результаты на животных моделях пока не удается повторить на людях, некоторые из этих геропротекторов показывают многообещающие эффекты в плане общего улучшения здоровья. Одними из самых перспективных и популярных компонентов среди них являются рапамицин, метформин и ресвератрол. Кроме того, показана эффективность такого подхода, как ограничение калорийности пищи. Ранее уже было продемонстрировано, что последний способ может помочь в случае заживления кожных ран у млекопитающих. Однако что касается именно геропротекторов, то проводилось исследование только их системного действия и результаты в отношении заживления ран были неоднозначны.

Группа китайских ученых изучила эффекты топического применения метформина, рапамицина и ресвератрола для заживления ран кожи у молодых и старых крыс. Они выявили, что обработка ран молодых крыс метформином и ресвератролом обеспечивает ускоренное заживление с более выраженным утолщением эпидермиса по сравнению с контрольной группой. Также отмечалось положительное влияние этих средств на волосяные фолликулы, целостность кожного барьера, интенсивность отложения коллагена и улучшение васкуляризации раневого ложа. Последнее, предположительно, связано со стимуляцией аденоzinмонофосфат-активированной протеинкиназы (AMPK) — ключевого медиатора заживления ран. Примечательно, что в коже пожилых организмов AMPK-сигнальный путь инги-



бируется, поэтому использование данных геропротекторов может быть многообещающим подходом к его стимуляции. Так, у пожилых крыс топическое использование метформина и ресвератрола предотвращало возрастное подавление AMPK-сигнального пути. Кроме того, у них также были отмечено положительное влияние метформина и ресвератрола на жизнеспособность клеток раневых слоев, в то время как рапамицин оказывал ингибирующее действие.

Также было зафиксировано омолаживающее влияние метформина на клетки раневого ложа, волосяных фолликулов, целостность кожи и интенсивность отложения коллагена у пожилых крыс. Нужно отметить, что в целом именно для метформина отмечались самые выраженные эффекты во всех опытах. Таким образом, именно его авторы рекомендуют как многообещающее средство для регенерации, омоложения и лечения кожных ран.

Источник:

Zhao P, Sui B.D., Liu N. et al. Anti-aging pharmacology in cutaneous wound healing: effects of metformin, resveratrol, and rapamycin by local application. *Aging Cell* 2017; 16(5): 1083–1093.

Троценко Т.В.

Ранозаживляющие и ремоделирующие свойства СЕКРЕТА УЛИТКИ и косметических средств на его основе ENDOCARE — SCA® Biorepair Technology

На правах рекламы

На косметическом рынке широко представлены средства для регенерации и омоложения кожи, содержащие слизь, или секрет, улитки *Cryptomphalus aspersa*. Но есть ли научные подтверждения эффективности фильтрата секрета улитки (ФСУ)? В обзоре кратко изложена история медицинского применения улиток, описаны состав секрета садовой улитки и результаты изучения молекулярных механизмов, потенциально ответственных за регенеративный эффект ФСУ, а также собраны сведения о проведенных клинических исследованиях средств с самым на сегодняшний день изученным ФСУ — комплексом SCA® Biorepair Technology (запатентован фармконцерном IFC). Тестирование *in vitro* и *in vivo* выявило, что секрет улитки проявляет антиоксидантную активность и, подобно факторам роста фибробластов, стимулирует миграцию и деление клеток кожи, что в комплексе способствует ремоделированию внеклеточного матрикса и регенерации кожи. Средства с SCA® показали клиническую эффективность в отношении некоторых проявлений фотостарения и острых повреждений кожи, включая лучевые и постпроцедурные.

Ключевые слова: антивозрастная косметика, клинические исследования, секрет улитки, фильтрат улиточной слизи, *Cryptomphalus aspersa*, фотостарение, регенерация кожи, Endocare®, SCA® Biorepair Technology

Несмотря на то что для химической промышленности уже почти нет ничего невозможного, спрос на косметические средства с ингредиентами природного происхождения только растет. Более того, многие синтетические компоненты создаются «по образу и подобию» природных молекул и потому функционально от них не отличаются. Но на пути научно-производственного прогресса часто возникает такое препятствие, как слож-

Троценко Татьяна Викторовна, врач-дерматолог, косметолог, тренер по химическим пилингам и инъекционным технологиям и ведущий эксперт-методист ООО «Астрея», внештатный куратор-эксперт медицинской клиники «МедиСПА 1», член редсовета журнала «Косметические средства», Москва

ность биологических субстанций. Бывает трудно даже идентифицировать компоненты какого-нибудь экстракта или секрета, не то что выяснить характер их взаимодействий и влияние на здоровье человека. Нередко производители т.н. натуральной косметики берут на вооружение «проверенные временем» вещества либо сами создают легенды о чудесных свойствах «вытяжек из многоножек». Но в XXI в. амбициозные компании уже не могут полагаться на подобный маркетинг, для покорения мирового косметического рынка им нужно предъявлять аргументы посерьезнее. А именно — результаты исследований продукта *in vitro* и *in vivo*, т.е. «в пробирке» и на живых системах. Сейчас количество применяемых в косметике природных компонентов — от соли и глины до плаценты животных — многократно превосходит список веществ, прошедших строгий научный отбор. А к последним, как это не удивительно, относится слизь моллюска — обычной садовой улитки.

ЧЕРЕЗ ГОДЫ, ЧЕРЕЗ РАССТОЯНИЯ: ПУТЬ САДОВОЙ УЛИТКИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК

Брюхоногий моллюск, знакомый почти каждому как коричневая садовая улитка (рис. 1), носит сразу несколько научных «имен»: довольно редкое — *Cantareus asperses*, предпочтительное с точки зрения филогении — *Cornu aspersum*, традиционное для английской фармакопеи — *Helix aspersa*, обычное для «континентальных» публикаций и используемое в этой статье — *Cryptomphalus aspersa*. Такое номенклатурное разнообразие вполне объяснимо: эту маленькую улитку из Средиземноморья и Западной Европы человек умудрился распространить по другим регионам и континентам — случайно, с переносимыми растениями, и умышленно, в качестве недо-

рого источника белка или, наоборот, ресторанныго деликатеса. Но «иммиграция» этой улитки дорого обошлась некоторым регионам: отменный аппетит моллюска причиняет там серьезный ущерб полевым культурам и садам.

Так чем же помимо пищевой ценности заинтересовала людей улитка? Оказывается, ее на протяжении тысячелетий рассматривали как источник целебных веществ. Традиция терапевтического использования улиток восходит как минимум к Античности: свои рецепты приготовления лекарств из целых моллюсков, их компонентов или выделений предлагали Гиппократ, Цельс, Гален, Плиний Старший, а затем и средневековые целители. Среди показаний к применению значились ожоги, абсцессы и раны, язва желудка, кашель, затянувшиеся роды, водянка плода и сибирская язва. В XIX в. врачи рекомендовали порошки, сиропы и даже шоколад из улиток для лечения туберкулеза и иных болезней органов дыхания, воспалений желудочно-кишечного тракта и дерматологических проблем, а также для придания женской коже мягкости и блеска. В XX в. начался переход от эмпирического использования улиток к научно обоснованному — по крайней мере относительно заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. К середине XX в. производили уже несколько экстрактов улиточной слизи — хелицидин, пертуссидин и поматицин, различавшиеся только технологией изготовления. Тогда же появились работы, обсуждающие их состав, фармакодинамику и конкретные биологические эффекты — муколитический и антибактериальный [1].

В конце концов моллюсками заинтересовались и серьезные регуляторы здравоохранения. В 2004–2005 гг. американская FDA и Европейская комиссия одобрили выход на рынок препарата Prialt («Зиконотид»), представляющего собой синтетическую форму ω -конотоксина — нейропептида из яда конуса (морской улитки). Блокируя кальциевые каналы нейронов, препарат оказывает мощное анальгезирующее действие, в 100–1000 раз превосходящее эффект морфина, и при этом не вызывает наркотической зависимости. Зиконотид и похожие нейротоксины из морских улиток могут открыть новые возможности в лечении хронических

Гемоцианины — группа дыхательных медьюсодержащих пигментов, функциональных аналогов гемоглобина. В отличие от гемоглобина, входящего в состав эритроцитов, молекулы гемоцианина растворены в гемолимфе — жидкости, циркулирующей в сосудах и межклеточных полостях некоторых беспозвоночных с незамкнутой системой кровообращения. Осуществляют перенос кислорода к тканям, но могут выполнять и функцию питания.

болей, включая нейропатические, послеоперационные и связанные с онкологическими заболеваниями.

Гемоцианин другого морского моллюска (KLH, keyhole limpet hemocyanin) — гигантского морского блюдечка «замочная скважина» — применяют в конъюгированных противоопухолевых вакцинах как носитель специфических антигенов, обладающий адъювантным (иммуностимулирующим) действием.

Однако терапевтический потенциал наземных моллюсков ничуть не скромнее, и востребован он не только в азиатских спа-салонах, предлагающих улиточный массаж. В 2016 г. бразильские ученые показали, что секрет слизня ингибитирует размножение вируса кори, причем противовирусный эффект приписали полиненасыщенным жирным кислотам! [2]. А в контексте решения проблемы антибиотикорезистентности биологов заинтересовали антимикробные свойства гемоцианина садовой улитки [3]. Оказалось, что этот же белок способен замедлять деление клеток некоторых злокачественных опухолей [4]. Стоит отметить, что небольшое количество гемоцианина способно проникать и в слизь, выделяемую улиткой. А эта слизь уже не одно десятилетие будоражит умы врачей и фармпроизводителей: ей приписываются мощные регенерирующие свойства.

Получается, что улитка — один из немногих «натуральных продуктов», терапевтические свойства которых сейчас обсуждаются не в контексте мудрости предков, а в рамках доказательной медицины. Но в этой статье мы сконцентрируем внимание только на дерматологических эффектах слизи (или секрета) коричневой садовой улитки и узнаем, что оплачивает покупатель косметических средств с секретом улитки — результаты реальных научных исследований или исключительно находчивость маркетолога.

СОСТАВ СЕКРЕТА УЛИТКИ И ЕГО СВОЙСТВА *in vitro*

Кожные железы моллюска *Cryptomphalus aspersa* постоянно выделяют слизистый секрет, состав которого меняется в зависимости от сиюминутных потребностей особы: если улитка спокойно ползет, то секрет очень жидкий и прозрачный, если ей нужно зафиксироваться, например, на вертикальной поверхности, то слизь становится вязкой и клейкой благодаря выделению высокомолекулярных белков [5]. Но нам особенно интересен пенистый секрет муциновых, альбуминовых



Рис. 1. Коричневая садовая улитка *Cryptomphalus aspersa*

и слюнных желез, который улитка выбрасывает в стрессовых ситуациях — при нападении хищника и приложении внешней силы, под действием высокой температуры, УФ- или ионизирующего излучения.

Удивительные свойства этого защитного секрета впервые обнаружил испанский онколог Рафаэль Абад Иглесиас в 1963 г. Воздействуя ионизирующими излучениями — тем, что стандартно применяют в терапии рака, — на улиток, он заметил, что подопытные выделяют необычную по консистенции слизь, которая ускоряет регенерацию поврежденной кожи моллюска. Поскольку эта субстанция могла помочь в лечении радиодерматитов, досаждающих онкобольным после лучевой терапии, ученые приступили к изучению ее состава и свойств.

С тех пор прошло более 50 лет, однако идентифицировать каждый компонент и построить точную модель стрессового секрета улитки так и не удалось: эта субстанция очень сложна для изучения из-за обилия разноразмерных гликозилированных полимеров и изменчивости состава в зависимости от условий выращивания улиток. Сейчас считают, что секрет улитки представляет собой сильно обводненный биогель, «каркасом» в котором служит сеть из длинных полипептидов (гликопротеинов) либо полисахаридов (гликозаминогликанов), сцепленных лектинами или другими «клейкими» белками [6]. В эту сеть включено множество более мелких молекул.

Компоненты секрета улитки

Очевидно, что в слизи моллюска преобладает **вода**: в стрессовом секрете ее содержится 93–95%. Доля других веществ кажется ничтожной, однако их разнообразие впечатляет. Какие же компоненты секрета улитки заинтересовали дерматологов?

Гликозаминогликаны (мукополисахариды): **хондроитинсульфат** и **гиалуроновая кислота** разной молекулярной массы. Эти длинные углеводные молекулы, обычно входящие в состав сложных белков, протеогликанов, необходимы для удержания влаги кожей и хрящами. Гиалуроновая кислота, будучи компонентом внеклеточного матрикса (ВМ), участвует в сигнальных каскадах, регулирующих процессы миграции и пролиферации (деления) клеток, воспаление и регенерацию тканей; создает благоприятную среду для построения коллагеново-эластинового каркаса кожи.

Коллаген (гликопротеин) и **эластин**. Эти фибрillлярные белки ВМ, синтезируемые фибробластами, служат «рельсами» для миграции клеток и формируют вместе с кератином трехмерную сеть волокон, обеспечивающую межклеточные контакты, прочность, упругость и эластичность кожи.

Аллантоин. Образуется в результате катаболизма пуриновых нуклеотидов у большинства организмов. Оказывает противовоспалительное действие, связывая раздражающие кожу молекулы. Аллантоин может способствовать регенерации и смягчению кожи, мягко отшелушивая верхние слои эпидермиса, состоящие из отмерших кератиноцитов (кератолитический эффект), и стимулируя пролиферацию фибробластов и синтез ВМ.

Гликоловая кислота. Низкомолекулярная а-гидроксикислота (АНА) из сахаристых растений, популярный компонент пилингов. Легко проникает вглубь эпидермиса и способствует транспорту других веществ. В должных концентрациях оказывает мощный кератолитический эффект, что уменьшает проявления постакне и старения — рубцы, морщины, гиперкератоз и гиперпигментацию. Концентрация гликоловой кислоты в слизи улитки заметно колеблется в зависимости от сезона и характера питания моллюска.

Витамины A, E, C. Проявляют антиоксидантные свойства — нейтрализуют окислители (свободные радикалы, активные формы кислорода (АФК) и азота), препятствуя развитию окислительного стресса. Витамин A, помимо всего прочего, ускоряет клеточное обновление эпидермиса. Совместное действие этих витаминов положительно сказывается на барьерной функции кожи — восстанавливается уровень увлажненности рогового слоя, уменьшается кератоз, что клинически проявляется в виде разглаживания мелких морщинок, выравнивания и осветления базового тона кожи.

Антимикробные вещества. Скорее всего, это белки, меньшие по размеру, чем гемоцианин, и/или совсем короткие пептиды. Их бактериостатический эффект особенно выражен в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Подавляют они и рост грибов рода *Candida* [7, 8]. Случаи кожных инфекций у улиток не описаны.

Помимо перечисленных компонентов, в секрете улитки находят различные **ферменты**, **гемоцианин**, **кальций** и **микроэлементы** (цинк, железо, медь).

Получение фильтрата секрета улитки

Состав слизи улитки оказался многообещающим, но, конечно, в нативном состоянии использовать ее в косметических средствах было нельзя. Поэтому биологи разработали и запатентовали несколько протоколов получения и очистки секрета улитки. Все они проверены на соответствие современным этическим нормам, т.е. безопасны для жизни животных. Наиболее часто секрецию стимулируют центрифугированием улиток. Выделившуюся слизь собирают, центрифугируют, пропускают через субмикронный фильтр, а образовавшийся **фильтрат секрета улитки** (ФСУ) затем разбавляют до оптимальной концентрации.

Регенерирующие свойства секрета улитки *in vitro*

Способность слизи *Cryptomphalus aspersa* ускорять регенерацию тканей самой улитки и других организмов вначале была показана на примере острого радиационного дерматита. Соответственно, и молекулярные механизмы ФСУ-опосредованной регенерации начали изучать, отталкиваясь от картины радиоповреждений [9]. Однако в ускорении и повышении качества регенерации кожи нуждаются и пациенты с более распространенными дерматологическими проблемами. Кроме того, молекулярные процессы восстановления кожи

после повреждений ионизирующим и УФ-излучением во многом сходны, поэтому возникла идея тестировать ФСУ применительно к фотостарению и последствиям косметологических процедур, призванных с ним бороться. **Фотостарение** — это старение кожи, обусловленное действием внешних факторов (преимущественно ультрафиолета) и накладываемое на хронологическое старение, которое развивается по внутренним причинам. Изменить генетические предпосылки пока нельзя, зато можно бороться с проявлениями фотостарения. Для этого разработано множество аппаратных и инъекционных методов, но статистика неумолима: большинство пациентов предпочитает косметические средства [10].

Чтобы понять, как действует ФСУ, нужно обрисовать в общих чертах механизмы фотостарения и регенерации кожи. УФ-лучи типа В напрямую повреждают ДНК, модулируют межклеточную цитокиновую сигнализацию и синтез адгезивных молекул. Более длинноволновые А-лучи индуцируют образование АФК, которые тоже повреждают ДНК и прочие компоненты клеток (окислительный стресс), а также активируют **матриксные металлопротеиназы**, которые разрушают белки ВМ и способствуют отложению в дерме неполноценного эластина (эластоз) [10]. Интенсивный синтез АФК и другие следствия регулярного УФ-облучения, как и патогенные микроорганизмы, усугубляют проблему возраст-зависимого снижения способности к заживлению повреждений. Эта способность зависит от качества ремоделирования ВМ, а оно определяется в первую очередь деятельностью **фибробластов**. Когда возникает потребность в регенерации кожи, они должны делиться и активно мигрировать к «месту назначения», синтезировать новые компоненты ВМ (фибронектин, коллаген, гликозаминонгликаны и др.) и ферменты, разрушающие ненужные белки. Зону повреждения должны заполнить **кератиноциты**, для чего им тоже необходимо мигрировать и делиться, динамично разрушая и создавая адгезивные контакты «клетка–субстрат» и «клетка–клетка». Белки, участвующие в адгезии, выполняют и функцию передачи сигналов, побуждающих клетку перестраивать цитоскелет, двигаться и размножаться [12]. Деление фибробластов и кератиноцитов, как и образование новых кровеносных сосудов, стимулируют **факторы роста фибробластов (FGF)**. При фотостарении активность всех этих процессов снижается, и в архитектуре кожи в месте регенерации остаются изъяны («солнечные шрамы»), которые постепенно накапливаются и наконец проявляются внешне.

К типичным тканевым признакам фотостарения относят: утолщение эпидермиса, атипию кератиноцитов, повышение меланогенеза из числа сенсцентных, т.е. неспособных к делению и создающих провоспалительную микросреду, фибробластов, дезорганизацию белкового каркаса ВМ, дефицит и фрагментацию коллагена и гликозаминонгликанов, нарушение построения микросудистой сети кожи [10]. Клинически все это проявляется сухостью, грубостью, землистостью, не-

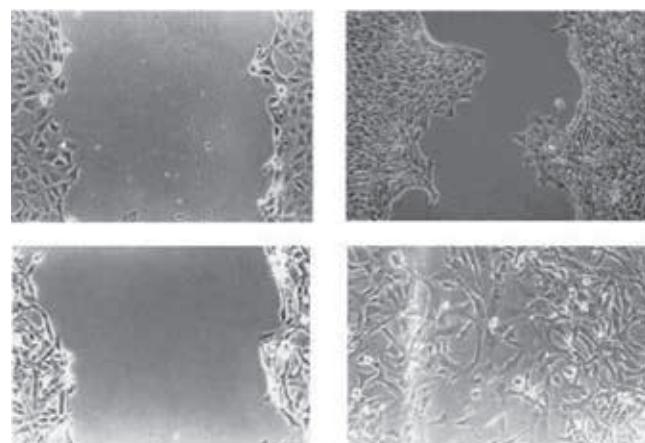


Рис. 2. Ускорение миграции и деления фибробластов *in vitro* под действием ФСУ (эксперименты проведены с использованием комплекса SCA®). Слева — культуры клеток без SCA® (вверху) и с SCA® (внизу) в момент имитации ранения, справа — те же культуры спустя 24 ч. Заметно активное заселение зоны «ранения» SCA®-стимулированными фибробластами [12]

равномерностью пигментации, снижением прочности и эластичности кожи, поверхностными и глубокими морщинами, телеангиэктазией и склонностью к неопластическим процессам.

Лабораторные исследования выявили в фильтрате секрета улитки **активность антиоксидантных ферментов** — супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы [9, 11].

- Но как же ФСУ влиял на культуры клеток человека?
- Стимулировал перестройку актинового цитоскелета фибробластов, ведущую к их удлинению и миграции (рис. 2). Это сопровождалось увеличением синтеза адгезивных (миграционных) белков винкулина, β 1-интегрина и киназы фокальных контактов (FAK) [11, 12].
- Стимулировал пролиферацию фибробластов [9]. Это можно связать с увеличением не только выработки, но и фосфорилирования FAK, которое служит сигналом к клеточному делению [12].
- Стимулировал миграцию и пролиферацию кератиноцитов, повышал их выживаемость. При этом увеличивался синтез винкулина, Е-кадгерина, β 1-интегрина, фосфорилированной FAK и β -катенина, который активнее поступал в ядро (сигнал, запрещающий самоуничтожение и разрешающий деление) [12].
- Стимулировал ремоделирование ВМ, а именно — секрецию фибронектина и сборку его волокон [11].
- Немного снижал активность матриксных металлопротеиназ [11].

Таким образом, эксперименты *in vitro* выявили, что молекулярной основой регенерирующего эффекта секрета улитки может быть FGF-подобное, цитопротекторное действие. Но одно дело — культуры клеток, другое — живые организмы, и потому ФСУ подвергли более весомым испытаниям — клиническим.

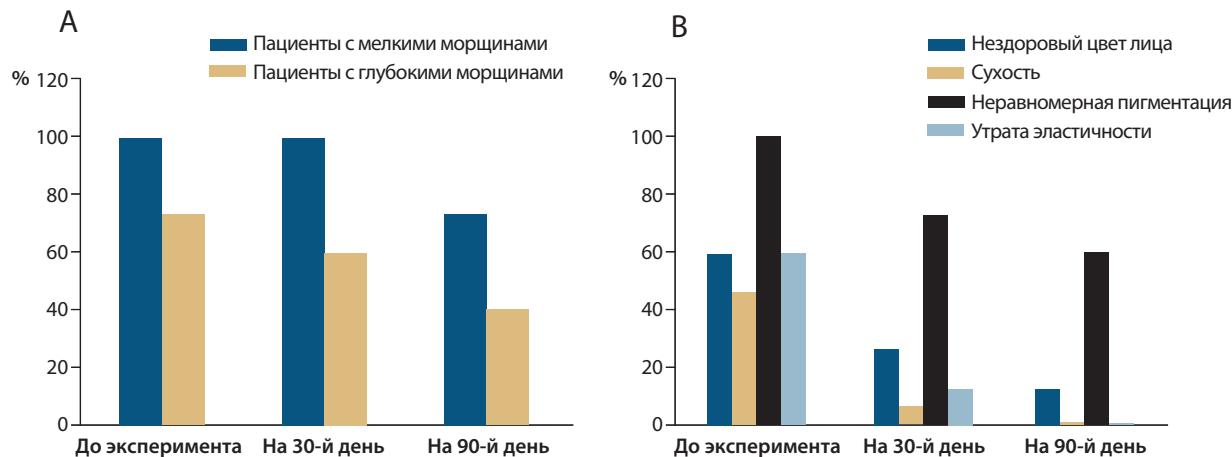


Рис. 3. Действие комплекса SCA® на разные типы морщин (слева) и другие проявления фотостарения (справа) [10]

Свойства секрета улитки *in vivo*. Клинические исследования

Но вначале были крысы... ФСУ оказался для них не токсичным и не тератогенным как при местном, так и при системном использовании, а в последнем случае даже слегка улучшал липидный обмен. В эксперименте с острым радиодерматитом у крыс применение препарата ФСУ в течение 9 нед вело к излечению почти 100% животных, в то время как в контрольной группе, обрабатываемой лишь вспомогательными веществами из этого же препарата (плацебо), ремиссию наблюдали лишь у 25% особей [13].

Клиническое исследование 1 (1999 г.): острый радиодерматит

Участвовали 100 онкобольных с лучевым дерматитом: 50 в течение 3 мес обрабатывали кожу препаратом ФСУ, 50 — плацебо. Уже через неделю у первой группы наблюдали статистически достоверные улучшения в отношении покраснения, зуда и жжения [14]. Исследование было проведено с использованием комплекса SCA®.

Клиническое исследование 2а (предварительное, 2009 г.): фотостарение

15 женщин 35–65 лет с фотостарением лица в течение 3 мес утром наносили на кожу эмульсию с SCA® (8%), вечером — сыворотку с SCA® (40%). Эффективность оценивали по клиническим и гистологическим параметрам. Особенно заметных результатов удалось добиться в увлажненности и выравнивании рельефа кожи (рис. 3). Анализ силиконовых реплик периокулярной кожи с помощью конфокального микроскопа (конфокальная профилометрия) выявил сокращение глубины морщин в среднем на 13%, максимум — на 30%. Заметно выравнивалась пигментация, но выраженность лентиго и веснушек не менялась. В биоптатах периокулярной кожи отмечалось улучшение архитектуры ВМ, уменьше-

ние эластоза и толщины эпидермиса, но при этом — увеличение индекса эпидермальной пролиферации и площади, занимаемой кровеносными сосудами [10].

Клиническое исследование 2б (двухцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2013 г.): фотостарение

25 пациенток 45–65 лет с умеренным или сильно выраженным фотостарением в течение 3 мес наносили на одну половину лица препараты с SCA® (по схеме из исследования 2а), а на другую — плацебо. Пациентки отмечали сокращение мелких морщин на SCA®-стороне, начиная с 8-й недели. Тогда же начала улучшаться текстура кожи в периокулярной и периоральной зонах, и этот эффект сохранялся еще как минимум 2 нед после окончания эксперимента (рис. 4). На 12-й неделе про-



Рис. 4. Внешний вид кожи, обрабатываемой средством с SCA® (левая половина лица) или плацебо (правая половина лица). Левое фото — в начале эксперимента, правое — в конце, через 12 нед [15]

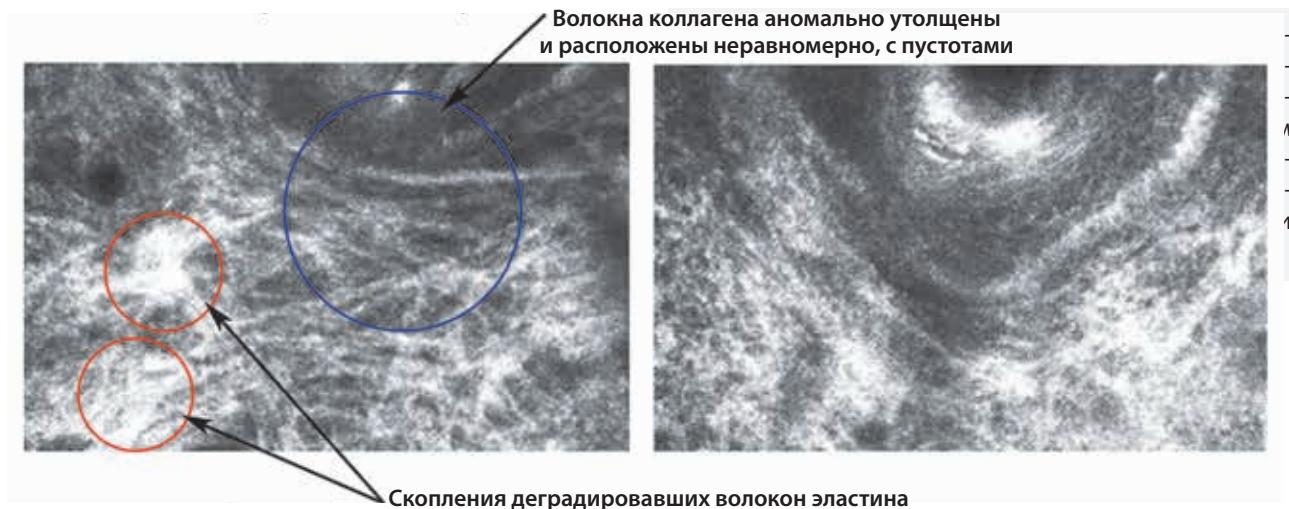


Рис. 5. Конфокальные изображения структуры внеклеточного матрикса в начале эксперимента (слева) и после 2 мес обработки кожи средством с SCA® (справа). Исчезает эластоз, коллагеновая сеть становится более однородной и плотной [16]

филометрия выявила достоверное сокращение числа и глубины периокулярных мелких и крупных морщин на SCA®-стороне. На плацебо-стороне улучшения не были статистически значимыми. Нежелательных эффектов не наблюдали [15].

Клиническое исследование 3 (двойное слепое, сравнительное, 2014 г.): фотостарение

Участвовали до женщин 42–64 лет с легкими и умеренными фотоповреждениями шеи и зоны декольте. Половина пациенток один раз в день в течение 2 мес применяла препарат с SCA® (50%), остальные (контрольная группа) — стандартный крем с пептидами, витаминами, нуклеотидами и гиалуроновой кислотой. В контрольной группе наблюдали небольшие улучшения в увлажненности и рельефе кожи — видимо, из-за смягчающего действия крема на эпидермис. Микроскопические изменения были несущественными. В SCA®-группе эффект от небольшого до очень хорошего наблюдали у 90% пациенток, особенно в отношении сокращения глубины морщин (достигало 46%), увлажненности и эластичности кожи, а у 75% — и в отношении пигментации. Конфокальная микроскопия выявила у них существенные морфологические изменения дермы и эпидермиса — уменьшение эластоза, фиброза и вазодилатации, рост числа дермальных сосочеков и упорядочение коллагеновых волокон (рис. 5). Нежелательных реакций и значимого изменения салоотделения ни в одной из групп не было [16].

Клиническое исследование 4 (2013 г.): постпилинговый уход

Участвовали 20 пациенток 18–70 лет после химического пилинга, проведенного в рамках терапии акне либо фотостарения. В течение 2 нед после пилинга они наносили на одну половину лица сыворотку с SCA® (15%), на другую — плацебо. На SCA®-стороне реепителизация

кожи протекала заметно быстрее. Сыворотка снижала выраженность нежелательных постпилинговых реакций и хорошо переносилась пациентами [18].

Итак, исследования *in vivo* во многом подтвердили лабораторные результаты. Препараторные препараты с SCA® обладали ремоделирующими и регенерирующими кожу свойствами: они ускоряли ее заживление после повреждений и даже в какой-то мере нивелировали отдельные проявления старения — изменения пигментации, сухость и морщины.

ВСЕ ЛИ СРЕДСТВА С СЕКРЕТОМ УЛИТКИ ОДИНАКОВО ЭФФЕКТИВНЫ?

На рынке представлены десятки косметических средств на основе секрета улитки, этикетки которых обещают избавление от любых дерматологических бед. Однако научным исследованиям подвергались считанные запатентованные ФСУ. Очевидно, что нельзя экстраполировать полученные данные на продукцию прочих производителей — уже хотя бы потому, что их улитки росли и питались иначе. А еще потому, что другой набор вспомогательных веществ может сильно модулировать эффект ФСУ.

Респектабельные фармлаборатории стремятся к постоянству состава своих продуктов, поэтому унифицируют условия выращивания улиток и неукоснительно следуют выбранному протоколу приготовления их секрета. Иначе просто не имеет смысла серьезно тестировать продукцию на его основе. К сожалению, так поступают единичные компании. Одна из них — испанская IFC (Industrial Farmaceutica Cantabria). В 1997 г. она вывела на рынок линейку косметических средств ENDOCARE®, основным активным компонентом которых стал ФСУ, запатентованный как SCA® Biorepair Technology (SCA® —

сокращенно от Secretion of *Cryptomphalus aspersa*). Именно благодаря этому ФСУ мы получили львиную долю научных знаний о регенерирующих свойствах слизи улитки: в большинстве приведенных выше исследований участвовали средства на его основе. В итоге фармконцерн IFC получил возможность рекомендовать свои препараты, содержащие разные концентрации SCA®, как для ежедневного антивозрастного ухода, так и для восстановления кожи после инвазивных косметологических процедур.

В заключение хочется еще раз отдать должное улитке, которая одарила фармацевтов не одной полезной субстанцией. Фармконцерн IFC запатентовал активный комплекс из яиц *Cryptomphalus aspersa* (IFC-CAF®), обогащенный факторами роста и ценными питательными веществами, который увеличивает синтез компонентов внеклеточного матрикса, миграцию и выживаемость клеток кожи при УФ-облучении, а также снижает уровень молекулярных маркеров старения [19]. SCA® и IFC-CAF® прекрасно дополняют действие друг друга, позволяя создавать удивительные препараты с омолаживающими и целебными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonnemain B. *Helix* and drugs: snails for western health care from antiquity to the present. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2005; 2(1): 25–28.
2. Toledo-Piza A.R., Figueiredo C.A., Oliveira M.I., et al. The antiviral effect of mollusk mucus on measles virus. Antiviral Res 2016; 134: 172–181.
3. Dolashka P., Dolashki A., Van Beeumen J., et al. Antimicrobial activity of molluscan hemocyanins from *Helix* and *Rapana* snails. Curr Pharm Biotechnol 2016; 17(3): 263–270.
4. Antonova O., Dolashka P., Toncheva D., et al. *In vitro* antiproliferative effect of *Helix aspersa* hemocyanin on multiple malignant cell lines. Z Naturforsch C 2014; 69(7–8): 325–334.
5. Pawlicki J.M., Pease L.B., Pierce C.M., et al. The effect of molluscan glue proteins on gel mechanics. J Exp Biol 2004; 207 (7): 1127–1135.
6. Svendsen A.H., Larsen S.K., Velez J.F.M. Chemical analysis of the composition of stress induced mucus from *Helix aspersa*. Roskilde University project 2016 (<http://rudar.ruc.dk/handle/1800/25953>).
7. Pitt S.J., Graham M.A., Dedi C.G., Taylor-Harris P.M., Gunn A. Antimicrobial properties of mucus from the brown garden snail *Helix aspersa*. Br J Biomed Sci 2015; 72(4): 174–181.
8. Bortolotti D., Trapella C., Bernardi T., Rizzo R. Letter to the Editor: Antimicrobial properties of mucus from the brown garden snail *Helix aspersa*. Br J Biomed Sci 2016; 73(1): 49–50.
9. Brieva A., Guerrero A., Pivel J.P. Biochemical and pharmacological mechanisms related to the activity of *Cryptomphalus aspersa* (SCA) (Endocare®) in radiodermatitis. Dermatol Cosmet 2001; 11(2): 71–75.
10. Tribó-Boixareu M.J., Parrado-Romero C., Rais B., Reyes E., Vitale-Villarejo M.A., González S. Clinical and histological efficacy of a secretion of the mollusk *Cryptomphalus aspersa* in the treatment of cutaneous photoaging. Cosmetic Dermatol 2009; 22(5): 247–252.
11. Brieva A., Philips N., Tejedor R., et al. Molecular basis for the regenerative properties of a secretion of the mollusk *Cryptomphalus aspersa*. Skin Pharmacol Physiol 2008; 21: 15–22.
12. Cruz M.C., Sanz-Rodríguez F., Zamarrón A., Reyes E., Carrasco E., González S., Juarranz A. A secretion of the mollusc *Cryptomphalus aspersa* promotes proliferation, migration and survival of keratinocytes and dermal fibroblasts *in vitro*. Int J Cosmet Sci 2012; 34(2): 183–189.
13. Abad Iglesias R. Treatment of experimental radiodermatitis with a regenerative glucoproteic mucopolysaccharide complex. Dermatol Cosmet 1999; 9: 53–57.
14. Ledo E., de las Heras M.E., Ledo A. Treatment for acute radiodermatitis with *Cryptomphalus aspersa* secretion. Radioprotección 1999; 23: 34–38.
15. Fabi S.G., Cohen J.L., Peterson J.D., Kiripolsky M.G., Goldman M.P. The effects of filtrate of the secretion of the *Cryptomphalus aspersa* on photoaged skin. J Drugs Dermatol 2013; 12(4): 453–457.
16. Trink A., Rinaldi F. Double-blind pilot study on efficacy and tolerability of a topical formulation containing SCA in the treatment of photoaging. Hi Tech Dermo 2014; 1: 45–49.
17. Batta M.M., Kessler S.E., White P.F. Reflectance confocal microscopy: an overview of technology and advances in telepathology. Cutis 2015; 95(5): E39–E46.
18. Sisto T., Bussoletti C., Celleno L. Half-face evaluation of regenerative and reparative properties of a serum containing the secret of *Cryptomphalus aspersa* 15% (SCA) versus placebo, in two groups of patients with acne and photoaging treated with chemical peeling. Esperienze Dermatologiche 2013; 15(4): 181–184.
19. Espada J., Matabuena M., Salazar N., et al. *Cryptomphalus aspersa* mollusc eggs extract promotes migration and prevents cutaneous ageing in keratinocytes and dermal fibroblasts *in vitro*. Int J Cosmet Sci 2015; 37(1): 41–55.



www.acosm.ru

ООО «Астрея» — эксклюзивный дистрибутор продукции фармконцерна IFC (Endocare, Endocare Tensage, CellPro, Biretix, Neoretin, Heliocare) на территории России.

ENDOCARE



Biorepair
Technology

Фильтрат секрета улитки Cryptomphalus Aspersa



Препараты для восстановления кожи
на дермальном уровне



 cantabria labs

ENDOCARE
HELIOCARE
NEORETIN
BIRETIX

Эксклюзивный дистрибутор:
ООО «Астрея» • Тел.: +7 (495) 925-5162
Собственное представительство в Республике Крым:
ООО «Астрея Крым» • Тел.: +7 (978) 069-34-40



 Астрея
ooo

ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ,
РАСПИСАНИЕ СЕМИНАРОВ
на нашем сайте

www.acosm.ru

Троценко Т.В.

ИММУНОФОТОПРОТЕКЦИЯ: новая стратегия фотозащиты, реализованная в средствах Heliocare на основе экстракта папоротника *Polypodium leucotomos*

На мировом рынке нет недостатка в продуктах на основе экстракта папоротника *Polypodium leucotomos* (ЭП). Однако лишь один экстракт, производимый по запатентованной технологии Fernblock® и входящий в состав продукции Heliocare® (IFC, Испания), подвергался тщательным лабораторным и клиническим исследованиям. Эксперименты показали, что при нанесении на кожу или приеме внутрь ЭП способен предотвращать острые и отсроченные эффекты облучения УФ, видимым и инфракрасным светом, т.е. обладает выраженным фотозащитным действием. Это действие обусловлено антиоксидантными, антимутагенными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами ЭП, а также его способностью к ремоделированию ВМ. В дерматологической практике продукцию на основе стандартизованного ЭП можно рекомендовать для предупреждения солнечных ожогов, гиперпигментации, фотодерматозов, фотостарения и рака кожи, а также в качестве адьюванта для разных типов фототерапии.

Ключевые слова: экстракт папоротника *Polypodium leucotomos*, Fernblock®, средства Heliocare, фотоповреждения, внешняя и внутренняя фотозащита, иммунофотопrotekция, антиоксиданты, фотостарение

Жизнь большинства земных организмов зависит от солнечного излучения. И человек никогда не появился бы, не потрудившись древние фотосинтетики над насыщением атмосферы кислородом и созданием озонового слоя Земли. Озоновый экран, поглощающий самый гу-

бительный, жесткий ультрафиолет (УФ), позволил рас坦ням покинуть воды Мирового океана и расселиться на суше, создав необходимые условия для развития наземных форм жизни. Если говорить о человеке, то он поддерживает работу своего организма пищей, создаваемой благодаря превращениям световой энергии в биосфере, без УФ-облучения он не способен производить собственный витамин D и от долгой нехватки света впадает в депрессию. Однако за регулярные солнечные ванны приходится платить фотостарением, ожогами, гиперпигментацией, аллергическими реакциями и даже раком.

Активный поиск веществ, нивелирующих причиняющий солнцем вред, привел к созданию косметических средств с минеральными, химическими и биологическими «солнечными фильтрами» (*sunscreens*), не позволяющими определенным частям электромагнитного спектра проникать в кожу [1]. Но внешние фильтры не могут на 100% защитить даже ту небольшую часть человечества, которая с ними знакома: мешают строгие правила их нанесения, ограничения по длинам «фильтруемых» волн и стабильности, аллергические реакции и даже тон кожи. Поэтому в последние годы особое внимание уделяется поиску универсальных средств фотозащиты, борющихся с эффектами широкого спектра электромагнитного излучения как снаружи, так и изнутри, системно. В этом отношении обнадеживающие клинические результаты показывают экстракти некоторых растений, а особенно — папоротника *Polypodium leucotomos*. Его фотозащитные свойства сравнительно неплохо изучены в лаборатории (*in vitro*) и живых системах (*in vivo*). Чтобы оценить эти свойства по достоинству, необходимо вспомнить механизмы действия света на кожу человека.

Троценко Татьяна Викторовна, врач-дерматолог, косметолог, тренер по химическим пилингам и инъекционным технологиям и ведущий эксперт-методист ООО «Астрея», внештатный куратор-эксперт медицинской клиники «МедиСПА 1», член редсовета журнала «Косметические средства» (Москва)

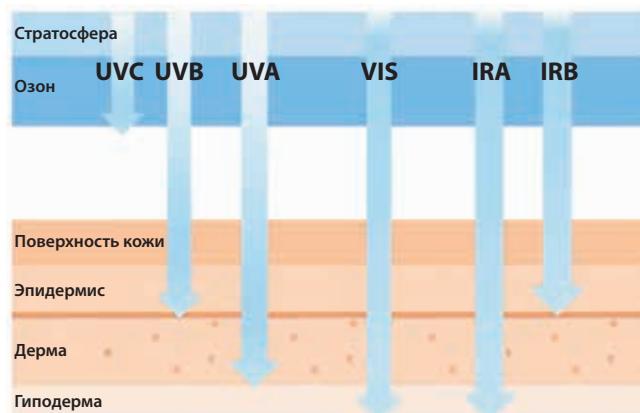


Рис. 1. Глубина проникновения в кожу лучей солнечного спектра [2]

ВЛИЯНИЕ СОЛНЕЧНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КОЖУ ЧЕЛОВЕКА

По последним данным, кожу повреждают ультрафиолетовые (УФ) лучи типов А и В, ближнее инфракрасное излучение (ИК-А) и даже видимый свет (ВС), но глубина проникновения волн разной длины (рис. 1), молекулярные механизмы и клинические проявления их действия могут различаться [2].

Ультрафиолет — основной провокатор фотостарения и неоплазии

Коротковолновый, высокоэнергетический УФ типа С (100–280 нм) задерживается озоновым экраном, до земной поверхности доходит преимущественно УФ-А (315–400 нм) и немного УФ-В (280–315 нм). Это излучение абсорбируется кожными хромофорами, к которым относят меланин, белки, липиды, ДНК и РНК, ароматические аминокислоты и транс-урокановую кислоту — продукт распада гистидина. В результате в клетках запускается множество фотохимических реакций и вторичных взаимодействий. УФ-лучи типа А индуцируют образование мощных окислителей — активных форм кислорода (АФК) и азота, большое количество которых собственные антиоксидантные системы организма не в состоянии нейтрализовать. Лучи УФ-В в меньшей степени повинны в синтезе АФК, зато напрямую повреждают ДНК, меняют межклеточную цитокиновую сигнализацию и синтез адгезивных молекул, необходимых для прикрепления и перемещения клеток кожи. Все это на уровне организма проявляется состояниями, которые можно условно разделить на 2 группы:

- 1) острые — покраснение и некроз (ожог), воспаление, иммуносупрессия;
- 2) хронические — канцерогенез и фотостарение, характеризующиеся появлением морщин и изменением цвета кожи.

В острых повреждениях повинны в основном более агрессивные лучи УФ-В, и именно с ними успешноправляется большинство косметических УФ-фильтров.

Фотостарение связывают преимущественно с лучами типа А, которые проникают глубже и составляют в среднем 95% всего получаемого кожей солнечного излучения. Канцерогенным действием в конечном итоге обладает любой УФ.

В основе хронических эффектов лежат такие процессы, как окислительный стресс, хроническое воспаление и ангиогенез, аномальное ремоделирование внеклеточного матрикса (ВМ), мутации ДНК и иммуносупрессия.

■ **Окислительный стресс и воспаление.** Активные формы азота и кислорода окисляют белки, липиды мембран и ДНК, истощают пул антиоксидантов, модулируют сигнализацию по биохимическим путям, ответственным за воспаление, состояние ВМ, выживание и деление клеток. УФ-повреждения ДНК и окислительный стресс активируют транскрипционные факторы AP1 и NF-κB, а они запускают цепь событий, ведущих к воспалению и канцерогенезу [2]. С другой стороны, повреждение хромосом и митохондрий часто вызывает программируемую гибель (апоптоз) фибробластов и кератиноцитов.

АФК повышают экспрессию генов циклооксигеназы-2 (COX-2), производящей простагландин Е2. Это вещество привлекает к месту облучения иммунные клетки, запуская воспалительную реакцию. Вкупе с активацией синтазы оксида азота это ведет к расширению и гиперпроницаемости сосудов, отеку и аномальному ангиогенезу. Кроме того, УФ повышает уровни таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей (ФНО). Медиаторы воспаления и клеточный дебрис привлекают в зону облучения нейтрофилы и тучные клетки, что усугубляет ситуацию из-за высвобождения ими АФК, гистамина и других провоспалительных веществ.

■ **Ремоделирование ВМ.** Под действием УФ подавляется активность трансформирующего ростового фактора β (TGF-β), который стимулирует синтез фибробластами коллагена. В то же время усиливается продукция матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих белки ВМ и способствующих эластозу — отложению в дерме неполноценного эластина. Окислительный стресс ведет к изменениям морфологии фибробластов и нарушению выработки ими адгезивных молекул, необходимых для взаимодействий «клетка — клетка» и «клетка — ВМ».

■ **Повреждения ДНК.** Лучи УФ-В повреждают ДНК напрямую, чаще всего «сшивая» тимины двух соседних нуклеотидов (димеризация пиримидиновых оснований), а также «разрезая» нити ДНК, «склеивая» их с разными белками, перекрещивая и т.п. Лучи УФ-А вредят ДНК опосредованно: генерируемые ими АФК чаще всего окисляют гуанин, и образующаяся молекула — 8-OH-dG — служит платформой для дальнейших мутаций (а заодно и общепризнанным маркером окислительного стресса). Излучение УФ-В ответственно за образование 8-OH-dG в меньшей степени. К самым частым УФ-индированным мутациям очень восприимчивы богатые тимином

и гуанином теломеры — защитные «колпачки» на концах хромосом, играющие важную роль в процессах канцерогенеза и клеточного старения. Но особенно опасны мутации гена опухолевого супрессора *p53*, поскольку без этого контролера клетки приобретают устойчивость к апоптозу и могут размножаться, «не залечив» дефекты ДНК.

Любой УФ повреждает не только хромосомную, но и митохондриальную ДНК, что ведет к усилению генерации АФК, нарушениям клеточного метаболизма и онкогенезу. Некоторые типы выпадения фрагментов (делеции) митохондриальной ДНК рассматривают в качестве потенциальных тканеспецифичных маркеров старения, а в случае кожи — маркеров суммарной УФ-экспозиции [3].

- **Иммуносупрессия.** Улавливание фотонов УФ-В кожной (и выделяемой с потом) транс-урокановой кислотой ведет к ее превращению в цис-урокановую кислоту. Эта изомеризация служит сигналом к иммуносупрессии, частично опосредованной истощением пула эпидермальных клеток Лангерганса и дегрануляцией тучных клеток [4]. В зависимости от полученной дозы облучения клетки Лангерганса, выполняющие в коже антигенпредставляющие функции, либо устремляются из кожи на выбраковку в лимфоузлы, либо подвергаются апоптозу. Не выполнение этими клетками своих обязанностей ведет к клональной анергии Т-хелперов типа 1, т.е. к утрате ими способности реагировать на некоторые антигены. Вкупе с другими процессами [5] это повышает риск развития опухолей и инфекций кожи. УФ-индукруемая иммуносупрессия может проявляться и системно, что связывают с выделением противовоспалительного интерлейкина-10.

Инфракрасное излучение и видимый свет не так безобидны, как считалось

ИК-излучение проникает глубоко и давно используется в небольших дозах для лечения патологий опорно-двигательного аппарата и кожи. Однако выяснилось, что пул каротиноидов истощается под действием ИК-А и ВС (особенно сине-фиолетовой области) так же, как и в случае УФ. Значит, свет этих диапазонов провоцирует образование АФК и свободных радикалов, т.е. тоже вносит вклад в фотостарение. Кроме того, ИК-А и ВС стимулируют синтез металлопротеиназ ММП-1 и ММП-9, одновременно подавляя выработку коллагена. ИК-А активирует ангиогенез, рекрутирует тучные клетки и сокращает пул клеток Лангерганса, а ВС вызывает немедленное по-темнение кожного пигмента, которое выражено даже сильнее и держится дольше, чем если бы было спровоцировано УФ [2]. Считалось, что отражать атаки фотонов ИК и видимого света могут лишь минеральные светофильтры, которые не всем подходят и не столь безопасны, как хотелось бы. Но недавно было показано, что отпор широкому диапазону солнечного излучения могут дать и вещества, входящие в состав экстракта *Polypodium leucotomos*.

ПАПОРОТНИК *P. leucotomos*: МЕДИЦИНСКАЯ БИОГРАФИЯ И АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Polypodium leucotomos — это устоявшееся, традиционное название, если же руководствоваться новыми систематическими данными, то ему предпочитают *Phlebodium aureum* (флебодиум золотистый). В испаноязычных странах распространено название *calaguala*, а в португализируемых — *samambaia*.

Предки современных папоротников одними из первых адаптировались к жизни на суше, выработав многоуровневые системы защиты от агрессивного солнечного излучения. Сейчас эти растения распространены повсеместно и крайне разнообразны: среди них есть и травянистые, и древовидные, и эпифитные (растущие на деревьях) формы. Однако об их древнем происхождении напоминают споровое размножение и особенности строения: «лист» папоротника — не лист вовсе, а *vaias* — уплощенная система ветвей с прообразами листовых пластин.

P. leucotomos изначально обитал во влажных лесах Центральной и Южной Америки, предпочтая эпифитный образ жизни (рис. 2). Европейцы познакомились



Рис. 2. Эпифитный папоротник *Polypodium leucotomos* (*Phlebodium aureum*)

с этим папоротником на исходе XVIII в., после знаменитой ботанической экспедиции Иполито Руиса [6, 7]. В центральноамериканской народной медицине флебодиуму отводилась почетная роль панацеи: в свежем виде его вряд ли употребляли (много синильной кислоты), а вот отваром лечили болезни кожи, сердца и дыхательной системы. «Чистить» кровь с помощью папоротникового чая начали еще индейцы майя и продолжают до сих пор гондурасцы. Кашель и ментальные проблемы до эпохи Возрождения в Европе лечили ближайшей родственницей флебодиума — многоножкой обыкновенной. Интересно, что в современной медицине с помощью коммерческих экстрактов *P. leucotomos*, появившихся в 1970-х, пытаются бороться примерно с тем же спектром состояний — кашлем, болезнью Альцгеймера, а также дерматологическими патологиями и опухолями.

Особенно много публикаций посвящено фотозащитным свойствам флебодиума, которые определяются уникальным химическим составом его «листьев» [4, 8]. В экстракте папоротника *P. leucotomos* (ЭП) обнаружены:

- **фенольные кислоты** (феруловая, кофейная, ванилиновая, кумаровая, хлорогеновая и др.) — основные фотозащитные вещества ЭП, известные своей антиоксидантной активностью; особенно высока эта активность у феруловой кислоты, улавливающей УФ-фотоны, и кофейной, блокирующей перекисное окисление липидов и нейтрализующей оксид азота;

- **флавоноиды** — растительные пигменты, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами;
- **сахара** (фруктоза, манноза, глюкоза).

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСТРАКТА *P. leucotomos*

Влияние ЭП на живые организмы изучали более 40 лет и, конечно, первыми экспериментальными объектами были культуры клеток и лабораторные животные [10]. С их помощью удалось показать, что ЭП не проявляет мутагенных или токсических свойств при приеме внутрь даже в дозе 200 мг/кг [11]. Это позволило приступить к изучению механизмов влияния ЭП непосредственно на организм человека. Выяснилось, что фотозащитное действие *P. leucotomos* обусловлено антиоксидантными, антимутагенными, противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами, а также регуляцией построения ВМ (табл. 1, рис. 3, 4).

Таким образом, содействуя поддержанию нормальной архитектуры кожи и правильной работе ее основных элементов, ЭП может препятствовать получению солнечных ожогов, фотостарению и онкогенезу [12, 13]. Но проявились ли как-то молекулярные эффекты ЭП в макроскопическом масштабе — на уровне человеческого организма, в рамках клинических исследований?

Таблица 1. Фотозащитные эффекты экстракта *P. leucotomos* [2, 4, 5]. Разделение не лишено условности, поскольку эти эффекты иногда взаимообусловлены и могут затрагивать одни и те же сигнальные пути

Эффект	Молекулярные и клеточные механизмы
Снижение окислительного стресса	<ul style="list-style-type: none"> ■ Нейтрализация оксида азота и АФК (особенно синглетного кислорода, пероксида водорода и супероксидного радикала) ■ Ингибиование цепной реакции перекисного окисления липидов мембран → сохранение целостности фибробластов и кератиноцитов ■ Предотвращение окисления глутатиона, повышение антиоксидантной емкости плазмы крови (аллостерическая активация ферментов-антиоксидантов)
Защита ДНК	<ul style="list-style-type: none"> ■ Замедление накопления пиридиновых димеров (рис. 3) ■ Снижение количества 8-OH-dG (в т.ч. фонового, не связанного с облучением) ■ Снижение количества делеций митохондриальной ДНК ■ Повышение экспрессии гена и активности белка <i>p53</i> → оптимизация процессов reparации ДНК и апоптоза → снижение пролиферации клеток эпидермиса и риска онкологии
Подавление воспаления	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ингибиование провоспалительных транскрипционных факторов AP1 и NF-κB, снижение экспрессии генов COX-2 и синтазы оксида азота → ингибиование инфильтрации кожи лейкоцитами, расширения и образования сосудов → повышение выживаемости фибробластов и кератиноцитов ■ Снижение уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерферонов и ФНО) ■ Повышение уровня противовоспалительных интерлейкинов
Иммунорегуляция	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ингибиование фотоизомеризации транс-урокановой кислоты ■ Защита дендритных клеток кожи (Лангергансовых) и крови от апоптоза ■ Предотвращение истощения пула Лангергансовых клеток, их морфологических и функциональных нарушений
Ремоделирование структуры кожи	<ul style="list-style-type: none"> ■ Подавление синтеза ММП (в т.ч. при облучении ИК и ВС) ■ Стимуляция синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP) ■ Активация экспрессии гена <i>TGF-β</i> → повышение продукции эластина и коллагенов I, III и V типов ■ Предотвращение нарушений структуры и адгезивных свойств фибробластов (рис. 4)

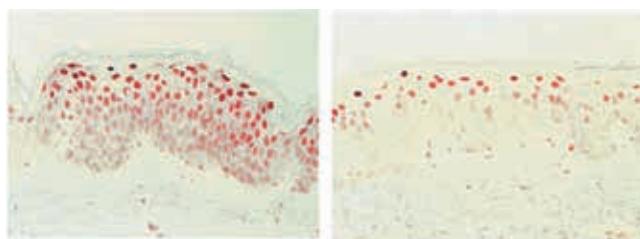


Рис. 3. Экстракт *P. leucotomos* предотвращает накопление УФ-повреждений ДНК в клетках эпидермиса. Микрофотографии биоптатов кожи через 24 ч после симулированного солнечного облучения: слева — без предварительного приема ЭП, справа — после двукратного приема суточной дозы ЭП (*Fernblock®*). Число клеток с пириимидиновыми димерами (окрашены красным) составляло в среднем 74,7 и 43,7 клетки на мм эпидермиса соответственно [17]

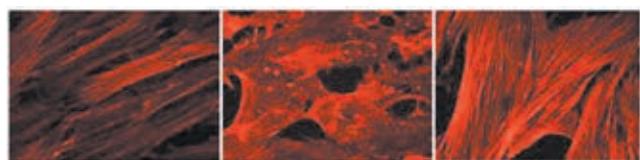


Рис. 4. Экстракт *P. leucotomos* предотвращает УФ-индуцированные изменения морфологии человеческих фибробластов. Слева — актиновые волокна цитоскелета в норме, в центре — после УФ-А-облучения, справа — после УФ-А-облучения с предварительной обработкой клеток ЭП (1 мг/мл) [18]

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ПАПОРОТНИКА В ДЕРМАТОЛОГИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Получить представление о доказательной базе, обосновывающей местное и внутреннее применение ЭП в дерматологии, поможет табл. 2.

Исследования показали, что активные вещества ЭП легко проникают в кожу при местном применении и хорошо усваиваются при приеме внутрь. Поэтому на основе экстракта *P. leucotomos* создаются средства как для наружного, так и для внутреннего применения. Пока их не относят к лекарственным препаратам, а значит, сложно говорить о четких схемах применения при тех или иных состояниях. Результаты клинических исследований позволяют, однако, рекомендовать для фотозащиты здорового человека стандартизованный ЭП из расчета 7,5 мг/кг/сут. Соответственно, взрослым средней комплекции часто назначают по 240 мг ЭП 1–3 р/сут [7, 9]. В составе косметических средств ЭП ингибирует покраснение кожи при содержании от 0,1% (вес/объем) [2].

Анализ опубликованных в 1972–2014 гг. статей, посвященных влиянию ЭП на человеческий организм, не выявил серьезных нежелательных реакций у испытуемых. Лишь 1,6% пациентов заявили о легких или умеренно выраженных кишечном дискомфорте и зуде. Анализ охватил исследования, в которых ЭП принимали перорально в дозе 120–1200 мг/сут [7, 11].

Таблица 2. Клинические исследования фотозащитного действия ЭП [7, 9, 11, 14–16]

Клиническое состояние	Особенности дизайна	Основные результаты
Здоровые добровольцы фототип II–III	Открытое: 9 чел., вначале — УФ-облучение с повышением дозы без приема ЭП, затем — то же, но с предварительным приемом ЭП	Через 24 ч после облучения — снижение эритемы в случае приема ЭП, гистологические признаки фотозащитного действия ЭП
	21 чел., вначале — УФ-А-облучение с повышением дозы, затем — повторение после разделения на 4 группы: с псораленом + ЭП внутрь/без псоралена + ЭП внутрь/то же, но с ЭП местно	Обе формы ЭП: защита от ожогов, повышение дозы, требуемой для немедленного потемнения пигмента, а также минимальных эритемной и фототоксической доз (МЭД и МФД). Гистологическое подтверждение эффекта
	10 чел., вначале — УФ-А-облучение с псораленом (ПУВА), затем — повторение, но с предварительным приемом ЭП	Через 48 и 72 ч — снижение фототоксичности в случае приема ЭП, через 4 мес — снижение пигментации по сравнению с ПУВА без ЭП. Гистологическое подтверждение эффекта
фототип I—IV	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: 40 чел., 2 мес прием ЭП или плацебо, привычная инсоляция, 3 контрольные точки	В группе ЭП через 1 мес: повышение МЭД (УФ-В) — в 22 раза чаще В группе плацебо: вероятность получения ожога выше в 6 раз
Склонность к раку кожи (лица с синдромом атипичных невусов либо с меланомами в анамнезе/ семейной истории)	61 чел., вначале — УФ-В-облучение, затем — повторение, но с предварительным приемом ЭП	Уменьшение эритемы и МЭД у всех, но особенно у лиц с генетической предрасположенностью. Лучший отклик на ЭП у темноглазых и исходно более чувствительных к УФ-В
Актинический кератоз	34 чел., 2 сеанса фотодинамической терапии с последующим приемом ЭП или без него	В группе ЭП эффект терапии заметнее и стабильнее

Клиническое состояние	Особенности дизайна	Основные результаты
Пигментные расстройства Витилиго	57 чел., 6 мес NB-UVB или NB-UVB + ЭП	В группе с ЭП: ответивших на NB-UVB почти в 2 раза больше; репигментация в среднем на 2 мес раньше
Витилиго	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: 50 чел., 25–26 нед NB-UVB + плацебо или NB-UVB + ЭП	В группе с ЭП: показатели репигментации шеи и спины выше (у прошедших > 80% сеансов NB-UVB — 50% vs 19%), особенно у пациентов фототипа II–III
Витилиго	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: 19 чел., 12 нед ПУВА + плацебо или ПУВА + ЭП	В группе с ЭП репигментация достигла 50% у половины пациентов, в группе плацебо — ни у одного. Нормализация лимбоцитарного профиля
Мелазма	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: 40 чел., мелазма от умеренной до тяжелой; 12 нед средство с SPF 55 + плацебо или средство с SPF 55 + ЭП (внутрь)	Улучшения в обеих группах, межгрупповой разницы нет
Мелазма	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: 21 чел., 12 нед средство с SPF 45 + плацебо или средство с SPF 45 + ЭП (внутрь)	В группе с ЭП: заметные улучшения по индексу MASI, улучшения от слабых до значительных по анализу фото и субъективным оценкам В группе плацебо: значительного улучшения нет, у 17% — субъективное ухудшение
Псориаз	Открытое: 40 чел., 3 нед ПУВА или ПУВА + ЭП	В группе с ЭП: значительное снижение суммарной дозы УФ-А, потребовавшейся для «побледнения» очагов, предотвращение иммуносупрессии (гистология)
	Личный опыт врача: 495 чел., 6 мес прием ЭП	У 304 чел. — «побледнение» 80–100%, у 46 — 30–80%, у 15 чел. нет реакции, у 11 — обострения
Атопический дерматит	Рандомизированное, контролируемое: 76 чел., 1 мес антигистаминное средство или ЭП	В группе с ЭП эффект заметнее и стабильнее, облегчение респираторных симптомов у астматиков
	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: 105 детей/подростков, 6 мес стандартное лечение + плацебо или стандартное лечение + ЭП	В группе с ЭП: заметное снижение потребности в антигистаминных средствах, но не в кортикоステроидах
Идиопатические фотодерматозы ПСС	Открытое, двуцентровое: 35 чел., облучение УФ-А и УФ-В (30 чел. реагировали на УФ-А, 18 из них — и на УФ-В), повторение после 2 нед приема ЭП	Значительное повышение порога чувствительности к УФ у всех отреагировавших на первое облучение, 9 полностью утратили чувствительность к УФ-А, 5 — к УФ-В
ПСС и крапивница	Открытое: 57 чел., прием ЭП за 15 дней до намеченной инсоляции	Пациенты с ПСС: улучшение у 74%, нормализация — у 30% Пациенты с крапивницей: у 3 из 4 нет изменений
ПСС и крапивница	Открытое: 28 чел., прием ЭП за 15 дней до намеченной инсоляции	Пациенты с ПСС: улучшение у 80%, нормализация — у 31% У пациентов с крапивницей (2) нет изменений
Подострая кожная красная волчанка	Клинический случай: 37 мес продолжение стандартной терапии (умеренный контроль болезни) + прием ЭП	Почти полная ремиссия
Инфекции у спортсменов (нагрузки, располагающие к иммуносупрессии)	Наблюдение: 100 чел., часть из них 3 мес принимала ЭП, часть — нет; наблюдение 8 мес	В группе с ЭП: сокращение числа эпизодов респираторных инфекций, укорочение симптоматического периода

Так в каких же случаях дерматолог может рекомендовать средства с ЭП?

- Для ежедневной защиты кожи от солнца. Она особенно важна, если пациент светлокож, генетически предрасположен к раку кожи или если ему предстоят повышенные солнечные «нагрузки»: работа или занятия спортом вне помещений, путешествия, прием фотосенсибилизаторов и т.п. Информировать пациентов о важности комплексной фотозащиты необходимо в первую очередь из-за коварства солнечных

повреждений: ожог и покраснение — неприятности преходящие, а вот накапливающиеся молекулярные поломки и изменения клеточной сигнализации через годы проявляются морщинами, пигментными пятнами и новообразованиями, не все из которых безобидны. Около 86% меланом и 90% базально-клеточных и плоскоклеточных карцином связывают именно с солнечным облучением. Ежегодно этих опухолей выявляется больше, чем злокачественных новообразований груди, простаты, легких и толстой

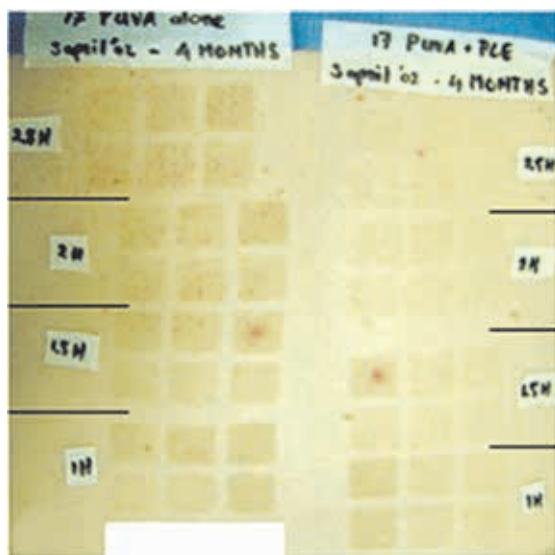


Рис. 5. Экстракт *P. leucotomos* снижает выраженность фототоксической реакции и последующей пигментации в период ПУВА-терапии. Слева от центральной оси — пигментация через 4 мес после сеанса ПУВА, справа — то же, но в случае предварительного приема тем же пациентом ЭП. Квадраты — зоны облучения УФ-А разной интенсивности, расположены в сравниваемых случаях зеркально [19]

кишки вместе взятых! Дополнительную мотивирующую информацию можно найти на сайте The Skin Cancer Foundation (www.skincancer.org).

- Для снижения фототоксичности и повышения эффективности некоторых медицинских процедур. Например, ПУВА-терапии (УФ-А-облучение, дополненное приемом фотосенсибилизаторов из класса псораленов) (рис. 5), терапии УФ-В-лучами узкого спектра (NB-UVB) и фотодинамической терапии. Первый тип фототерапии применяют, в частности,

для лечения псориаза, второй — для восстановления пигментации при витилиго (рис. 6), третий — для лечения актинического (старческого) кератоза и других новообразований. ЭП может быть эффективен как минимум в качестве адьюванта.

- Для предупреждения идиопатических фотодерматозов («солнечных аллергий»). К таким состояниям относят солнечную крапивницу, полиморфную световую сыпь (ПСС), актинический дерматит и пруриго, подострую кожную красную волчанку [7]. Эффективность ЭП подтверждена пока только по отношению к ПСС.
- Для профилактики усугубления гиперпигментации при мелазме и после кожных воспалений. Поствоспалительным потемнением кожи могут заканчиваться эпизоды высыпаний при опоясывающем герпесе, волчанке, псориазе, акне и т.д.

Поскольку препараты с ЭП безопасны и показывают профилактическую и терапевтическую эффективность в отношении ряда состояний [7, 9, 11, 14–16], вполне вероятно, что из пищевых добавок они скоро превратятся в лекарственные средства. Для этого им предстоит пройти дополнительные, более масштабные клинические исследования, в которых необходимо найти оптимальные дозировки и схемы употребления ЭП. Однако здесь нужно вспомнить, что эффективность растительных препаратов радикально меняется в зависимости от условий выращивания, способа переработки и очистки сырья, вспомогательных веществ и условий хранения. Лабораторные и клинические исследования, выявившие фотозащитные свойства *P. leucotomos*, проводились лишь с одним, получаемым по запатентованной технологии, экстрактом папоротника — Fernblock®. Поэтому нет никакой гарантии, что другие экстракты флебодиума золотистого имеют то же количество и те же пропорции фенольных компонентов, а значит, и такую же эффективность — от биологически активных добавок этого просто не требуют [16].



Рис. 6. Восстановление пигментации кожи у пациента с витилиго: слева — до курса NB-UVB-терапии, дополненного приемом ЭП, справа — после 6 мес терапии [20]

Троценко Т.В.

NEORETIN DISCROM CONTROL – комплекс ретиноидов и ингибиторов меланогенеза для контроля пигментации кожи

На правах рекламы

Лечение любых форм гиперпигментации не обходится без топических осветляющих средств. Однако самые эффективные из них могут вызывать серьезные нежелательные реакции. Ретиноиды, подготовленные по новой технологии, RetinSphere, в препаратах Neoretin Discrom Control сочетаются с комплексом веществ, подавляющих разные стадии синтеза и транспорта меланина. Такое сочетание активных компонентов по клинической эффективности сопоставимо с «золотым стандартом» депигментирующей терапии, гидрохиноном, и заметно превышает стандартные ретиноиды. При этом высокие показатели безопасности новой системы контроля пигментации позволяют использовать ее в борьбе с мелазмой и признаками фотостарения даже у людей с чувствительной и темной кожей.

Ключевые слова: отбеливание кожи, ингибиторы меланогенеза, мелазма, фотостарение, ретиноиды, RetinSphere Technology, косметика Neoretin Discrom Control

Цвет кожи — одна из основных характеристик человека, используемых для его описания и оценки состояния здоровья. К сожалению, эта же характеристика всегда служила расовым и социальным дискриминирующими фактором. Темная кожа традиционно ассоциировалась с рабоче-крестьянским происхождением, однако современные европейцы уже готовы рисковать здоровьем ради обретения шоколадного загара. Зато многие азиаты просто не верят в светлое будущее — удачные карьеру и брак — без осветления кожи. Но объединяют и тех и других одинаковые проблемы, связанные не с конституционной пигментацией, а с ее нарушением — дисхромией.

Пациенты с локальными изменениями окраски кожи все чаще штурмуют кабинеты дерматологов и косметоло-

гов, но большинство таких нарушений поддается лечению с трудом: терапевтические средства либо неоправданно токсичны, либо малоэффективны. Поэтому новые препараты для лечения дисхромий активно ищут в библиотеках химических веществ, среди растительных компонентов и лекарств от других расстройств, а также целенаправленно конструируют. Это неплохой задел на будущее, но пациентам нужна помочь здесь и сейчас. Клинические исследования и практический опыт врачей показывают, что приличные результаты дает комбинированный подход — сочетание профилактических мер с косметологическими процедурами и применением топических препаратов, содержащих сразу несколько активных веществ.

В этой статье мы остановимся на борьбе с гиперпигментацией и «разложим на молекулы» одну из новых систем контроля окраски кожи, Neoretin Discrom Control.

ПРИЧИНЫ И ФОРМЫ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ

Цвет кожи конкретного человека обусловлен уникальным сочетанием нескольких пигментов: меланина, гемоглобина и в меньшей степени каротиноидов. При этом важны их количество и распределение в коже, характер вакуляризации и количество коллагена.

Безусловно, первая скрипка в оркестре кожных пигментов — биополимер меланин: коричневый или черный (эумеланин) и красноватый (феомеланин). Он вырабатывается и накапливается в меланосомах пигментных клеток базального слоя эпидермиса (меланоцитов). Нагруженные меланином меланосомы перемещаются в отростки меланоцитов, а оттуда — в соседние, основные клетки эпидермиса, кератиноциты. Один меланоцит может обслуживать 36 таких клеток, подчиняясь приказам в виде молекул гормонов, факторов роста и цитокинов, посылаемых в т.ч. и кератиноцитами. В составе кератиноцитов ме-

Троценко Татьяна Викторовна, врач-дерматокосметолог,
ведущий специалист ООО «АСТРЕЯ», Москва

ланосомы постепенно продвигаются к поверхности кожи, и мы теряем их при отшелушивании чешуек эпидермиса.

Интересно, что даже межрасовые различия в цвете кожи связаны не с количеством меланоцитов, а с интенсивностью производства и соотношением меланинов, числом, размером и характером распределения меланосом. Выработка большого количества эумеланина считается ценным эволюционным приобретением «облысевших» предков *Homo sapiens*: пигмент защищал их генетический материал от агрессивного африканского ультрафиолета (УФ). И сейчас для темнокожих людей он остается вполне эффективным фотопротектором, о чем красноречиво свидетельствует статистика по заболеваемости опухолями кожи среди темно- и светлокожего населения США. Тем не менее биологическая роль меланина куда сложнее: он поглощает УФ- и ионизирующую излучение, связывает свободные радикалы (только эумеланин), ксенобиотики и ионы металлов, участвует в сложных нейроэндокринных и иммунных каскадах [1–3].

Расстроенный меланогенез: когда больше не значит лучше

Цвет кожи определяют сотни генов, однако средовые факторы заметно вмешиваются в этот процесс. Синтез меланина регулируется на уровне образования меланосом и на уровне образования ферментов **меланогенеза** — процесса выработки меланина. Экспрессию генов, контролирующих меланогенез, образование и транспорт меланосом, активирует **транскрипционный фактор MITF**, который, в свою очередь, регулируется минимум тремя сигнальными путями: ERK, Wnt и α-MSH/cAMP [4, 5]. Внешние и эндокринные факторы стимулируют или подавляют меланогенез, воздействуя на рецепторы в составе этих путей. Например, под действием УФ вырабатывается **меланоцитстимулирующий гормон** (α-MSH), и его связывание с рецепторами MC1R на поверхности меланоцитов запускает сигнальный каскад, активирующий синтез ключевого ферmenta меланогенеза — *тироzinазы*.

Меланогенез представляет собой комплекс ферментативных и неферментативных реакций, о которых далеко не все пока известно. На первом этапе процесса заякоренная в мемbrane меланосомы тирозиназа при помощи ионов меди окисляет аминокислоту *тироzin* до *дофахина*. Тирозиназа — единственный критичный для меланогенеза фермент из трех, участвующих в этом процессе. Это делает его самой популярной мишенью в терапии гиперпигментации. Дофахинон самопроизвольно окисляется до *дофахрома*, после окислений и полимеризации превращающегося в эумеланин, или же, присоединяя цистеин, становится предшественником феомеланина.

Даже короткое УФ-облучение стимулирует меланогенез, передачу меланосом кератиноцитам, перемещение меланина ближе к поверхности эпидермиса. Проблемы появляются, когда эти процессы идут чрезсур активно и когда их нормальное течение нарушают беременность, прием гормональных контрацептивов или фотосенсибилизирующих средств, неполадки в работе желез внутренней секреции, инфекции и хронические воспаления.

Разумеется, пациент лишен возможности наблюдать все эти клеточные трагедии, так с какими же проблемами он приходит к врачу?

Расстроенные пациенты: когда солнце, годы и забота косметолога не идут на пользу

Дефекты синтеза и распределения меланина лежат в основе патогенеза сразу нескольких состояний: веснушки, мелазмы, лентиго и поствоспалительной гиперпигментации. Все они характеризуются появлением на коже темных пятен, однако по-разному влияют на психологическое состояние пациента и поддаются лечению с разным успехом. Веснушки редко удостаиваются повышенного внимания, а вот мелазма может на десятилетия понизить самооценку пациента и буквально вымотать лечащего врача.

Мелазма характеризуется симметричными участками гиперпигментации на щеках, лбу и подбородке, то есть в зонах, наиболее подверженных действию солнечных лучей. Этиология и патогенез заболевания не до конца ясны, но полагают, что при определенной генетической предрасположенности его могут провоцировать буквально все перечисленные факторы, стимулирующие меланогенез и путешествие меланосом по слоям кожи. Подавляющее большинство страдающих мелазмой — женщины с темной кожей. Тяжесть заболевания обычно измеряют индексами MELASQOL (субъективная оценка пациентом качества его жизни) и MASI (рассчитывается врачом на основании оценки площади поражений кожи, интенсивности и однородности их цвета). Чудодейственных способов избавления от мелазмы пока нет: лечение продолжительное, комплексное, часто небезопасное, но редко спасающее от рецидивов.

Лентиго (солнечное, возрастное) — один из симптомов фотостарения, процесса, обусловленного долговременным воздействием солнечного света. Чаще встречается у светлокожих, на лице и открытых участках тела. Гистологически характеризуется гиперплазией эпидермиса и гиперпигментацией его базального слоя, генетически — измененной экспрессией генов, связанных с воспалением и синтезом кератина. Полагают, что именно аномальная пролиферация базальных кератиноцитов и замедление обновления супрабазальных повинны в нарушении распределения меланина по эпидермису и его скоплении в базальном слое [6].

Поствоспалительную гиперпигментацию провоцируют любые события, сопровождающиеся воспалением кожи, в особенности темной: травмы, обострения псориаза, экземы, акне и т.д. В последние годы участились случаи дисхромии, развившейся после косметологических процедур, — обычно из-за низкой квалификации косметолога и/или несоблюдения пациентом его рекомендаций [7]. В отличие от мелазмы, поствоспалительные пятна располагаются не симметрично и не обязательно на облучаемых солнцем участках кожи, и это тот случай, когда предупреждать гораздо проще, чем лечить. Нередко проблема разрешается спонтанно, однако не все готовы ждать месяцы, а то и годы.

ОСВЕТЛЕНИЕ КОЖИ: ИСТОРИЧЕСКИЕ КУРЬЕЗЫ И АКТУАЛЬНЫЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

В истории отбеливающей косметики переплетаются курьезы и драмы, дичайшие заблуждения и научные прорывы. Современный пациент может рассчитывать на относительно безопасное избавление от нежелательной пигментации, но так было не всегда.

«Фарфоровая» кожа или еще поживем?

Жители Римской империи осветляли кожу не столько в угоду моде, сколько для демонстрации высокого социального статуса, и делали они это с помощью растений и минералов. Излюбленными косметическими ингредиентами в то время были тяжелые металлы — ртуть и свинец. Этой пары, в общем-то, было достаточно для достижения идеального внешнего вида — того, что так образно описал Овидий: «В ее лице еще пылают лилии и роза — белоснежным, бледно-красным». Белизну коже придавали составы на основе каолина, мела или **белого свинца** (лат. *cerussa*). Широкая общественность тогда вряд ли обсуждала токсичность свинцовой косметики, а вот ученые что-то подозревали. Плиний Старший, например, писал, что, хотя белый свинец и хорош для придания белизны женской коже, это все-таки смертельный яд. С другой стороны, на косметику приходилась лишь малая доля контактов жителя Римской империи со свинцом. Эффекта легкого румянца достигали с помощью ягодных соков и красных минеральных порошков — тетраоксида свинца (лат. *minium*) или сульфида ртути — киновари (лат. *cinnabaris*). Красные минеральные пигменты, к счастью, были товаром импортным, доступным не каждому [8].

Античная эстетика была близка и жителям Западной Европы XVII–XVIII вв. Смертельную бледность им дарили свинцовые (венецианские) белила, а подчеркивали ее небольшие пятна «румянца», тоже свинцового или ртутного. При этом все более плотными слоями свинцовых белил приходилось скрывать повреждения кожи, вызванные... свинцом. Со временем системное действие металла вынуждало модниц маскировать выпадение волос и засим откланиваться. Именно свинцовым белилам лондонская светская львица графиня Ковентри (рис. 1) обязана смертью в 27 лет и вечной славой «жертвы косметики».

Конечно, всегда применяли и более безопасные отбеливатели: соки огурца и лимона, пахту и мочу. К концу XIX в., однако, этим традиционным средствам стало недоставать научности. Тогда-то ведущие американские таблоиды и раскрыли миру химическую тайну огурца: оказывается, за его прекрасные отбеливающие свойства нужно было благодарить особый «природный» мышьяк. И мир был к этому объяснению вполне готов: мышьяковый бум тогда переживали и США, и Европа.

А началось все в 1850-х, после публикации историй некоторых австрийских крестьян, употребляющих мышьяк для придания своим телам приятной округлости, а их лицам — белизны и свежести. Несмотря на сомнения отдельных врачей в подлинности этих сельских историй, предприниматели оценили их потенциал по досто-



Рис. 1. Токсичная история. Слева — Мария Ганнинг, леди Ковентри (1733–1760); статус иконы стиля в лондонских салонах ей помогало поддерживать ежедневное нанесение свинцовых белил и ртутной помады. Справа — реклама продуктов с мышьяком

инству и выбросили на рынок десятки средств с «абсолютно безвредным» мышьяком — для улучшения цвета и текстуры лица и, конечно, предотвращения старения (рис. 1). И действительно, ударные дозы мышьяка позволяли перейти в фазу старения не каждому блюстителю аристократической бледности. Викторианец оказался как никогда близок к достижению идеала красоты: он умывался мылом с мышьяком и мазался лосьоном с мышьяком, самые же требовательные регулярно поглощали пилюли и вафельки — конечно, с мышьяком. Как это ни парадоксально, тогдаших перфекционистов хоть как-то спасали дельцы с переразвитой предпринимательской жилкой: мышьяк часто «недокладывали» [9].

С новым веком пришли новые запросы. Возросла активность женщин за пределами дома, а в 1920-х и вовсе начал входить в моду загар. Старые добрые огурцы с мышьяком со своей задачей справляться перестали, и на смену им пришла **ртуть**, тоже старая и добрая, но проявившая себя с иной стороны: обнаруженные на исходе XIX в. агрессивные отшелушивающие свойства ртути оказались востребованными для уничтожения пигментных пятен и веснушек — «ржавчины кожи», которая, как утверждали питающие уважение к науке таблоиды, образуется под действием солнечного тепла и представляет собой устойчивое соединение железа крови с кислородом кожи [10]. Победному шествию ртути по рынку отбеливающей косметики не помешало появление в начале XX в. более реалистичных гипотез гиперпигментации. Ртутно-висмутовые средства надолго поселились на туалетных столиках, по соседству с баночками перекиси водорода, слабых кислот, кефира, буры и хrena.

Ограничения и запреты на использование ртутных компонентов в косметике начали появляться в 1940-х и спустя 30 лет действовали в США и Европе. Правда, до сих пор ртуть нет-нет да и попадается в нелегально реализуемой там косметике. Например, в 2016 г. FDA призвала жителей США не приобретать осветляющий крем Crema Piel de Seda мексиканской фирмы Viansilk из-за

обнаруженных в нем соединений ртути. На Филиппинах, в Индии, Пакистане и многих других странах с проблемой содержания в косметике ртути и прочих опасных компонентов (глутатион, монобензон, сильные стероиды и высокие концентрации гидрохинона) справиться пока не удается: запрос населения на любые отбеливающие средства слишком высок из-заочно укоренившихся стереотипов и мощного лобби производителей [11].

От идеального образа к идеальному препаратору

Оборот на мировом рынке отбеливающей косметики к 2020 г. должен достичь 23 млрд долл. Среди лидеров потребления — Япония, Индия, Китай, страны Юго-Восточной Азии и Ближнего Востока. Рост спроса на подобную продукцию в США и Великобритании связывают с миграцией из все той же Азии [12]. Постоянному росту продаж способствует досадное для потребителя свойство организма: при отмене отбеливающих препаратов конституционная окраска восстанавливается. Но спрашивали ради нужно сказать, что темнокожие люди вынуждены чаще прибегать к отбеливанию и по медицинским показаниям, ведь они более склонны к серьезным дисхромиям, например мелазме.

Современные дерматологи сошлись во мнении, что в терапии гиперпигментации необходимо сочетать осветляющие *топические препараты* и *солнцезащитные средства* с высокими значениями SPF. Хорошим дополнением к этому могут быть поверхностные пилинги (лучше салициловые или гликолевые) и *лазеротерапия* (фракционными, исключительно неаблятивными аппаратами).

Поскольку патогенез пигментных расстройств довольно сложен, активные вещества в составе топических препаратов могут действовать по-разному: подавлять экспрессию гена и «созревание» тирозиназы, отбирать у нее металлы-помощники, мешать ей связываться с субстратом или ускорять ее разрушение; удалять промежуточные продукты меланогенеза; блокировать передачу меланосом кератиноцитам; разрушать меланоциты со всем их меланином или убирать излишки меланина из эпидермиса, ускоряя «оборот» кератиноцитов; борясь со свободными радикалами и воспалением — постоянными спутниками фотоповреждений. Приведем самые популярные компоненты препаратов для лечения гиперпигментации.

- **Гидрохинон** — «золотой стандарт» депигментирующей терапии; конкурентный ингибитор тирозиназы (занимает вместо тирозина ее активный центр), заодно разрушающий мембранны меланосом и меланоциты в целом. Эффективен, но повышает фоточувствительность кожи, вызывает дерматиты, а при длительном использовании — экзогенный охроноз и обесцвечивание кожи. В ряде стран использование средств с ним запрещено или ограничено. Для повышения эффективности и безопасности терапии гидрохинон в отбеливающих препаратах комбинируют с другими веществами. Менее токсичны для меланоцитов его производные: арбутин и особенно дезоксиарбутин и мехинол [4].
- **Азелаиновая кислота** — конкурентный ингибитор тирозиназы, обладающий антиоксидантными (ней-

трализующими свободные радикалы), противовоспалительными и противомикробными свойствами. Редко вызывает раздражение и не обесцвечивает здоровую кожу.

- **Койевая кислота** ингибирует активность тирозиназы, связывая (хелатируя) ионы меди, проявляет антиоксидантную активность. Широко используется для лечения мелазмы, хотя нередко раздражает кожу. Традиционно служит положительным контролем при оценке эффективности других ингибиторов тирозиназы.
- **Ретиноиды** — витамеры витамина А. Действие описано ниже. Чаще используют третиноин (ретиноевую кислоту) — как монотерапию или в комплексе со стероидами и низкими концентрациями гидрохинона. Эффективны, но могут вызывать фотосенсибилизацию, покраснение и сухость кожи, при неумеренном применении — посттравматическую гиперпигментацию.
- **Топические кортикостероиды** подавляют медиаторы воспаления, что может частично сказываться и на синтезе меланина. Применяют в комплексе с другими отбеливающими компонентами и только слабые, потому что высок риск гипертрихоза, снижения кожного иммунитета и атрофии кожи.

Кроме того, в составах для лечения гиперпигментации можно найти **гидроксикислоты**, ускоряющие обновление эпидермиса, **ненасыщенные жирные кислоты** и **флавоноиды**, воздействующие на тирозиназу (октадецендиовая кислота, алоэзин, ресвератрол, глабридин, силимарин и др.), **витамины** (C, E, B₃) и растительные экстракти, проявляющие антиоксидантную активность, блокирующие синтез главного транскрипционного регулятора меланогенеза и транспорт меланосом [4, 5]. В отличие от лабораторной, клиническая эффективность большинства из этих ингредиентов все еще требует подтверждения.

Витамеры — молекулы со сходной структурой, способные компенсировать один и тот же витаминный дефицит, но часто различающиеся по эффективности и цитотоксичности. Например, «витамин А» объединяет как минимум 6 витамеров: ретинол, ретиналь и каротиноиды (3 каротина и ксантофилл). При этом для человека каротиноиды — витамин А из растительного сырья — в разы менее эффективны, чем «животные» ретиналь и ретинол. Ретиноидами называют фармацевтические формы витамина А.

Поскольку у описанных веществ высокая эффективность редко соседствует с высокой безопасностью и наоборот, поиски их идеальных комбинаций и новых осветлителей не прекращаются. Требования к идеальному препаратору непростые: он должен проникать в излишне пигментированные зоны, действовать только в них и сразу на несколько патогенетических механизмов, ну и, конечно, хорошо переноситься пациентами с разными оттенками кожи. Одно из возможных решений предложил международный концерн IFC (Industrial Farmaceutica Cantabria).

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ СОЮЗ РЕТИНОИДОВ И ИНГИБИТОРОВ МЕЛАНОГЕНЕЗА

Свое депигментирующее решение компания IFC построила на сочетании двух систем действующих веществ. Первая — это особым образом подготовленные ретиноиды (*RetinSphere Technology*), вторая — многокомпонентный и многофункциональный комплекс, воздействующий на разные этапы синтеза и транспорта меланина (*Whitening Booster System*).

RetinSphere Technology

Действие этой системы основано на свойствах двух ретиноидов — гидроксипинаколона ретиноата и ретинола в гликосферах.

Витамин А из продуктов животного происхождения поступает в организм в форме ретинилпальмитата, который превращается в ретинол в тонком кишечнике. Кератиноциты затем трансформируют ретинол в ретинальдегид и далее в ретиноевую кислоту (*retinoic acid*, RA). Под этим названием мы будем подразумевать исключительно третиноин — *all-trans RA*, но не *9-cis RA*, способную стимулировать меланогенез [13].

RA любого происхождения играет роль сигнальной молекулы, взаимодействующей с ядерными рецепторами семейства RAR (*retinoic acid receptors*, RAR α - γ). Молекула RAR образует пару с рецепторной молекулой другого типа — RXR (*retinoid X receptors*, RXR α - γ), и этот комплекс связывается с особыми участками ДНК, называемыми RARE (*RA response elements*), в регуляторных областях целого ряда генов, модулируя их активность (рис. 2). Многие из этих генов отвечают за рост, деление и дифференцировку клеток. Не связанная с ретиноевой кислотой пара RAR–RXR, взаимодействуя с RARE, чаще всего подавляет экспрессию близлежащих генов, потому что привлекает белки ко-репрессоры, конденсирующие хроматин так, что транскрипция (синтез РНК) в этом участке становится невозможной. Если же с RAR связывается RA, то к такой области RARE устремляются активаторы экспрессии генов, «расслабляющие» хроматин для посадки компонентов транскрипционной машины. Регуляция работы генов с помощью RA-сигнализации играет ключевую роль в органогенезе позвоночных [14]. Способность RA стимулировать клеточную дифференцировку нашла применение в лечении рака и регенеративной медицине (для управления дифференцировкой стволовых клеток).

Ретиноевая кислота и ее предшественник, ретинол, оказывают депигментирующее действие, нормализуя структуру эпидермиса — ускоряя эксфолиацию и обновление («оборот») кератиноцитов. Превращение ретинола в RA происходит медленно и сильно зависит от индивидуальных особенностей человека, поэтому RA предпочтительнее ретинола: она уже готова к связыванию с RAR. Это же справедливо и для ее эфира — гидроксипинаколона ретиноата, который переносится пациентами лучше, чем RA.

Включение ретинола в гликосферы — транспортные пузырьки размером 200 нм, покрытые двумя слоями липидов (технология KOB®), — обеспечивает:

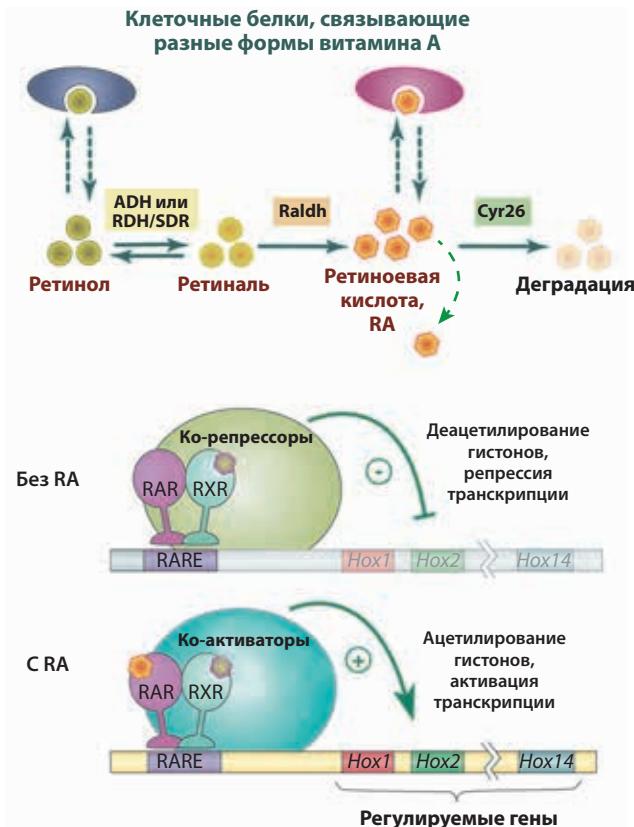


Рис. 2. Молекулярный механизм действия ретиноевой кислоты. Описание дано в тексте; ADH, RDH/SDR, Raldh, Cyp26 — ферменты, участвующие в метаболизме витамина А [14]

- глубокое проникновение активного вещества в кожу;
- постепенное его высвобождение (пролонгированное действие);
- защиту от деградации окислителями и УФ (высокую стабильность).

Помимо обновления эпидермиса, ретиноиды могут подавлять экспрессию гена тирозиназы и захват меланосом кератиноцитами, а также облегчать проникновение других веществ в кожу.

Whitening Booster System

Компоненты этой системы блокируют сразу несколько звеньев в патогенезе гиперпигментации.

- *N*-ацетилглюкозамин — низкомолекулярный аминосахар (входит в состав гиалуроновой кислоты), отлично приникающий в кожу. Ингибитирует активность тирозиназы, предотвращая ее гликозилирование.
- Койевая кислота, как уже упоминалось, «отнимает» у тирозиназы необходимые для работы ионы меди. Помимо свободной койевой кислоты, в *Whitening Booster System* содержится более эффективная ее форма — заключенная в липидные микрокапсулы. Такая упаковка контролирует высвобождение кислоты, облегчает ее путь к меланоцитам и снижает раздражение кожи.
- *Chromabright®* — синтетическая хелатирующая молекула, нарушающая работу тирозиназы и трансформацию дофахрома.

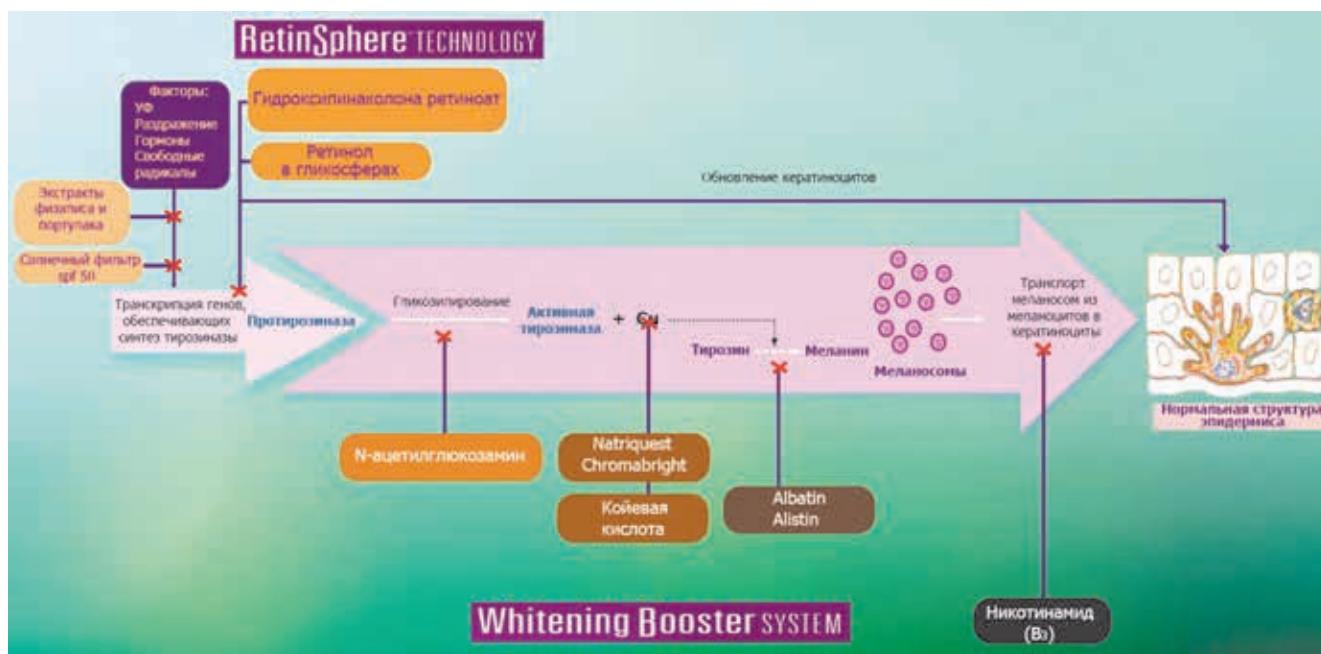


Рис. 3. Влияние компонентов Neoretin Discrom Control на патогенез гиперпигментации

- **Natriquest®** (тринатрия этилендиаминдисукцинат) — антиоксидант, биоразлагаемый высокоселективный хелатирующий агент: при нормальном pH эффективно связывает только медь и двухвалентное железо.
- **Albatin®** (аминоэтилфосфиновая кислота, Ala-P) препятствует трансформации дофахрома в эумеланин, по эффективности *in vitro* сопоставим с койевой и аскорбиновой кислотами, но стабильнее последней.
- **Alistin®** — пептидный антиоксидант, усиливающий действие Ala-P.
- **Никотинамид** — витамер витамина В₃, способный на 35–68% сокращать перенос меланосом в кератиноциты.

Две описанные системы входят в состав препаратов серии **Neoretin Discrom Control**, где они усилены солнечными фильтрами, увлажняющими, противовоспалительными и отшелушивающими компонентами.

- **Солнечные фильтры** предотвращают вызываемые УФ повреждения ДНК, окислительный стресс и запуск синтеза тирозиназы.
- **Экстракти физалиса (*Physalis angulata*) и портулака (*Portulaca oleracea*)** содержат много антиоксидантов, подавляют раздражение и воспаление; экстракт физалиса сопоставим с гидрокортизоном по механизму действия и эффективности, но лишен его недостатков.
- **Стабилизованный витамин С** (этиласкорбиновая кислота, ET-VC) и **экстракт граната** (с высоким содержанием эллаговой кислоты) — антиоксиданты, блокирующие превращение дофахрома в меланин и синтез транскрипционного фактора MITF соответственно.
- **Увлажняющая система In&Out:** гексапептид **Diffuporine®** активирует синтез аквапорина 3, мембранныго канала, закачивающего воду в кератиноциты; трехмерный гидроколлоидный матрикс **Hydromanil®** (галактоманнаны

из семян перуанского дерева тара) захватывает воду и удерживает ее в эпидермисе; комплекс **Hydracare®** снижает трансэпидермальную потерю воды.

- **Эксфолианты:** кислоты и ферментный комплекс **McZyme-C®** деликатно отшелушивают клетки рогового слоя эпидермиса и облегчают проникновение в кожу других веществ.

Влияние ингредиентов Neoretin Discrom Control на патогенез гиперпигментации схематично представлено на рис. 3.

ЛИНЕЙКА ПРЕПАРАТОВ NEORETIN DISCROM CONTROL

Линейка осветляющих препаратов компании IFC не содержит парабенов и представлена:

- легким дневным кремом **Neoretin Gelcream** с высокой степенью защиты от солнечного излучения (spf 50);

- сывороткой **Neoretin Serum** с высокой концентрацией отбеливающих веществ;

- дисками для пилинга **Neoretin Lightening Peel**, повышающими эффективность депигментирующей терапии благодаря отшелушивающим и подавляющим меланогенез компонентам.

Таблица. Клинические исследования осветляющего комплекса, выпускаемого под брендом Neoretin Discrom Control

Клиническое состояние	Особенности дизайна	Основные результаты
Фотостарение (лентиго, неровный цвет лица)	Пилотное, проспективное, открытое исследование: 30 женщин европейского типа + 10 азиатского; 2 мес наносили крем Neoretin утром и сыворотку Neoretin вечером	Клинические улучшения у 70% европеоидов и 80% азиатов; снижение индекса меланина на 16–21%, похожее повышение увлажненности и эффекта сияния кожи; нежелательных реакций не было, субъективная оценка переносимости — «очень хорошо» [15]
Мелазма	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: европеоиды (в основном III–IV фототипа), 27 женщин + 1 мужчина, средний «стаж» мелазмы — 57 мес, у 67% — чувствительная кожа; 3 мес на одну половину лица наносили крем Neoretin (утром) и сыворотку Neoretin (вечером), на другую — аналогичные плацебо-субстанции (крем тоже содержал spf 50)	На половине, обрабатываемой Neoretin: у 89% пациентов через 3 мес улучшения на фото, в т.ч. в поляризованном свете (RBX-анализ [16], рис. 4), снижение MASi в среднем на 74%, снижение MELASQOL — на 13 баллов; оценка переносимости терапии — «хорошо» и «очень хорошо», в начале лечения — по 1 случаю покраснения и жжения. На плацебо-половине: у 56% некоторые улучшения на фото, снижение MASi на 55% (вероятный вклад УФ-фильтров и зимнего сезона) [17]
	Проспективное открытое наблюдение: 27 чел. мексиканского происхождения, 90% — женщины; 3 мес наносили крем Neoretin утром и сыворотку Neoretin вечером	Почти у 93% — субъективное улучшение, у 65% — снижение MASi (в среднем на 50%), у 3,8% — повышение MASi (типично для этой категории пациентов), у 77% — значительное усиление сияния кожи, у 57,7% — улучшение дерматоскопической картины. У 23% — кратковременное слабое покраснение кожи [15]
Фотостарение	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое: 80 филиппинских женщин, 3 мес, 4 группы: I — сыворотка и крем Neoretin, как описано выше + по 1 капсуле плацебо внутрь утром и вечером; II — плацебо вместо сыворотки и крема + по 1 капсуле иммунофотопротектора Heliocare Purewhite® Radiance утром и вечером; III — сыворотка и крем Neoretin + по 1 капсуле иммунофотопротектора утром и вечером; IV — плацебо вместо всех средств. Через 1 и 3 мес оценивали изменения пигментации и прочих маркеров старения кожи	Субъективное улучшение пигментации — у 75% пациентов из групп I–III и у 25% получавших плацебо. Лучшие и/или быстрые результаты по многим параметрам — в группе III. Группа I не уступала по конечным значениям мягкости, тона и толщины кожи, глубины морщин. В среднем по группе: снижение индекса меланина на 19% (рис. 5), повышение увлажненности на 21,7%, эффекта сияния кожи — на 8,9%. Нежелательные реакции: 2 человека из группы III прервали испытания из-за эритемы, остальные терапию перенесли хорошо [18]

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕПИГМЕНТИРУЮЩИХ СИСТЕМ NEORETIN DISCROM CONTROL

Технология RetinSphere проходила клинические исследования депигментирующей эффективности вместе с другими активными веществами — в составе сыворотки и крема Neoretin. В исследованиях участвовали пациенты с разными формами гиперпигментации и разными оттенками кожи: европеоиды, азиаты и латиноамериканцы (см. таблицу).

Главные выводы, которые можно сформулировать по результатам 4 клинических испытаний, таковы:

- технология RetinSphere в комплексе с другими компонентами препаратов Neoretin подходит для лечения разных форм гиперпигментации;
- комплекс обладает осветляющей активностью, сопоставимой с гидрохиноном (может снижать MASi на 74%, гидрохинон — на 70%), но лишен его отрицательных свойств;
- осветляющая активность комплекса значительно выше, чем у стандартных ретиноидов (снижают MASi на 20–47%), а раздражающий потенциал, наоборот,

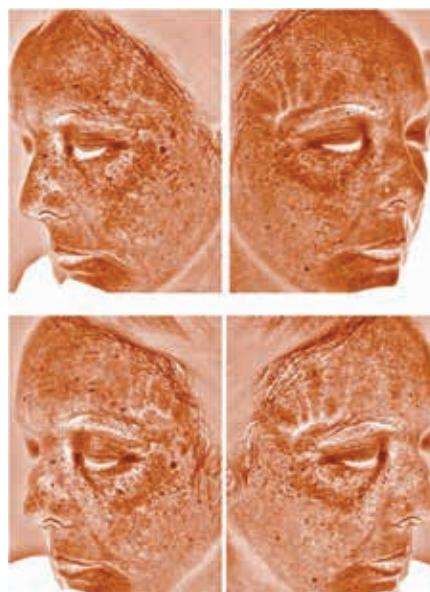


Рис. 4. Фотографии, подчеркивающие распределение меланина в коже (RBX-технология). Вверху — исходное состояние, внизу — после 3 мес терапии. На левых фото — половина лица, обрабатываемая плацебо; на правых — препаратами Neoretin Discrom Control [17]

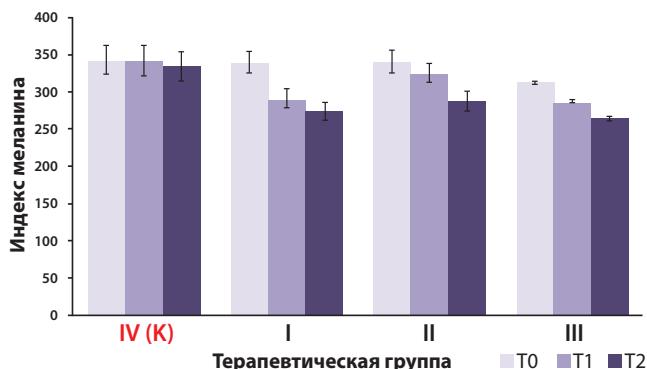


Рис. 5. Отбеливающая эффективность разных схем терапии из исследования [18]. Максимальное снижение индекса меланина достигнуто применением препаратов Neoretin — в виде монотерапии (группа I) или в сочетании с приемом капсул Heliocare (группа III). Группа IV применяла плацебо. To-T₂ — точки контроля (на старте, через 1 и через 3 мес)

гораздо ниже, что можно объяснить особенностями структуры и упаковки ретиноидов в RetinSphere Technology [15];

- комплекс хорошо переносится людьми с чувствительной кожей и темнокожими пациентами с мелазмой — самой проблемной категорией, которой редко подходит стандартная терапия [15, 17];
- синергетический эффект дает сочетание средств Neoretin с препаратами Heliocare на основе экстракта папоротника *Polyodium leucotomos* (Fernblock®) — «внутреннего светофильтра» с доказанной клинической эффективностью [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретиноиды подавляют синтез и транспорт меланина, регулируют механизмы клеточного деления и дифференцировки так, что ускоряется обновление эпидермиса и облегчается проникновение в кожу других лекарственных веществ. Клиническая эффективность ретиноидов в терапии расстройств пигментации уже давно не вызывает сомнений, однако есть претензии к их переносимости. Особенности технологии RetinSphere позволили заметно улучшить профиль эффективности и безопасности ретиноидов, что выразилось в высокой приверженности пациентов к терапии. Сочетание ретиноидов с комплексом популярных ингибиторов меланогенеза в составе препаратов Neoretin дает синергетический эффект, так необходимый для лечения рецидивирующих и прогрессирующих дисхромий.

Результаты первых клинических исследований препаратов Neoretin позволяют рекомендовать их людям с любым цветом кожи для терапии мелазмы и прочих форм гиперпигментации, а также для предотвращения и терапии фотостарения. Эти средства можно использовать для повышения эффективности и безопасности

других депигментирующих подходов — аппаратных и топических. Средства Neoretin, в частности, могут удачно вписываться в схемы лечения гидрохиноном или заменять этот «золотой стандарт» в случаях, когда его назначение невозможно.

В заключение отметим, что ретиноиды используются для лечения целого ряда патологий. В следующей статье мы расскажем о другой функции RetinSphere Technology — борьбе с акне. И уже в составе другой линейки препаратов для терапии акне — BiRetix.

ЛИТЕРАТУРА

1. Solano F. Melanins: skin pigments and much more — types, structural models, biological functions and formation routes. *New J Sci* 2014.
2. Gasque P., Jaffar-Bandjee M.C. The immunology and inflammatory responses of human melanocytes in infectious diseases. *J Infect* 2015; 71(4): 413–421.
3. Costin G.E., Hearing V.J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007; 21(4): 976–994.
4. Gillbro J.M., Olsson M.J. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents — existing and new approaches. *Int J Cosmet Sci* 2011; 33: 210–221.
5. Chang T.-S. Natural melanogenesis inhibitors acting through the down-regulation of tyrosinase activity. *Materials* 2012; 5: 1661–1685.
6. Choi W., Yin L., Smuda C., Batzer J., Hearing V.J., Kolbe L. Molecular and histological characterization of age spots. *Exp Dermatol* 2017; 26: 242–248.
7. Sofen B., Prado G., Emer J. Melasma and post inflammatory hyperpigmentation: management update and expert opinion. *Skin Therapy Lett* 2016; 21(1): 1–7.
8. Wexler P. History of toxicology and environmental health: toxicology in Antiquity. Vol. II. Amsterdam, Boston: Elsevier, Academic Press, 2015.
9. Arsenic-eaters and cucumber creams. *Cosmeticsandskin.com*, 2014.
10. Freckle removers. *Cosmeticsandskin.com*, 2014.
11. Ahmad S. Are you dying to have white skin? *GulfNews.com*, 2012.
12. Skin lightening products market to reach USD23.0 Bn by 2020: Global Industry Analysts. *Cosmetics.specialchem.com*, 2015.
13. Paterson E.K., Ho H., Kapadia R., Ganesan A.K. 9-cis Retinoic acid is the ALDH1A1 product that stimulates melanogenesis. *Exp Dermatol* 2013; 22(3): 202–209.
14. Campo-Paysaa F., Marlétaz F., Laudet V., Schubert M. Retinoic acid signaling in development: tissue-specific functions and evolutionary origins. *Genesis* 2008; 46(11): 640–656.
15. Millán C.G., Vitale M., Dieulangard M. Evaluation of a new cosmetic combination for melasma treatment in Mexican population. *J Dermatolog Clin Res* 2016; 4(5): 1089.
16. Demirli R., Otto P., Viswanathan R., Patwardhan S., Larkey J. RBX® Technology overview. Canfield Systems white paper, 2006.
17. Truchuelo M.T., Jimenez N., Jaen P. Assessment of the efficacy and tolerance of a new combination of retinoids and depigmenting agents in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2014; 13: 261–268.
18. Truchuelo M.T., Gabriel M.T., Chan H.P., Chan G.P., Vitale M. Safety and efficacy of a new regimen in homogenizing and brightening skin complexion among Filipino women. *SM J Dermatol* 2017; 3(1): 101.
19. Троценко Т.В. Иммунофотопroteкция: новая стратегия фотозащиты, реализованная в средствах Heliocare на основе экстракта папоротника *Polyodium leucotomos*. *Косметика & Медицина* 2017; 2.

Троценко Т.В.

BiRetix – новая ретиноидная система для борьбы с акне

На правах рекламы

Несмотря на пробелы в знаниях относительно механизмов развития обыкновенного акне, в его лечении полвека широко использовали антибиотики. Усугубляющаяся проблема устойчивости к ним бактерий заставила осмотрительнее подходить к их назначению, и на первый план заслуженно вышли ретиноиды — препараты, влияющие на самые ранние стадии патогенеза акне и усиливающие действие других лекарств. Однако длительное и широкое применение ретиноидов ограничивается их способностью раздражать кожу. RetinSphere® Technology — новый ретиноидный комплекс, частично преодолевший это ограничение. В сочетании с противовоспалительными, увлажняющими и антимикробными добавками, входящими в состав препаратов BiRetix, он показал высокую эффективность и хорошую переносимость в клинических исследованиях, посвященных терапии нетяжелых форм акне и поддержанию эффекта изотретиноина.

Ключевые слова: акне, лечение угревой болезни, антибиотики, ретиноиды, RetinSphere® Technology, Bioper-15, косметика BiRetix

Мало кто из людей не проходил через полосу испытаний под названием «война с акне», — таких наберется не больше 20%. Обыкновенные угри действительно обыкновенны и уж точно не смертельны, о чем с усмешкой напоминают подросткам их родители — те, что прошли через «настоящие», взрослые испытания и успели забыть школьную травлю, неприятие себя и мысли о самоубийстве. Но, как ни странно, такая несмертельная проблема влияет на поведение человека сильнее, чем куда более опасные астма и эпилепсия [1]. Тревога, депрессия, дефицит общения и пополнение армии безработных — лишь часть проблем, хорошо знакомых пациентам с акне.

Троценко Татьяна Викторовна, врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист, ООО «Астрея», Москва

там с акне. Угревая болезнь в разных регионах мира неизменно входит в топ-3 кожных патологий, и в США, например, ее годовая «стоимость» (потери, связанные с лечением и снижением производительности труда) превышает \$3 млрд. Получается, что разработка более эффективных препаратов и схем лечения акне способна повысить качество жизни огромного пласта населения планеты и в какой-то мере даже позаботиться о государственных и частных бюджетах.

Сложный патогенез простого акне

Акне обыкновенное (обыкновенные угри, угревая болезнь) — хроническое воспалительное мультифакторное заболевание кожи, для которого типичны себорея, невоспаленные комедоны и воспалительные элементы: папулы, пустулы, узлы (рис. 1А) [2]. В патологический процесс вовлекаются преимущественно лицо, верхняя часть шеи, груди и спины, т.е. зоны, богатые сальными железами. Этот дерматоз характеризуется поражением т.н. **сально-волосяных**, или **пилосебационных**, единиц — функционально единых комплексов, включающих волос, волосянной фолликул, пиломоторную мышцу и сальную железу. В этих комплексах образуются **комедоны** — пробки из клеточного дебриса и сала, частично или полностью закупоривающие фолликулярный канал. Открытые комедоны называют **черными точками** (из-за окисленного меланина в устье фолликула), закрытые — **белыми головками**.

Угревая болезнь особенно свирепствует среди 12–24-летних: предполагают, что гормональные изменения в пубертатном периоде запускают комедогенез, стимулируя работу сальных желез. Обилие себума (смеси сквалена и других липидных компонентов), гиперкерatinизация протоков сальных желез, усиленная

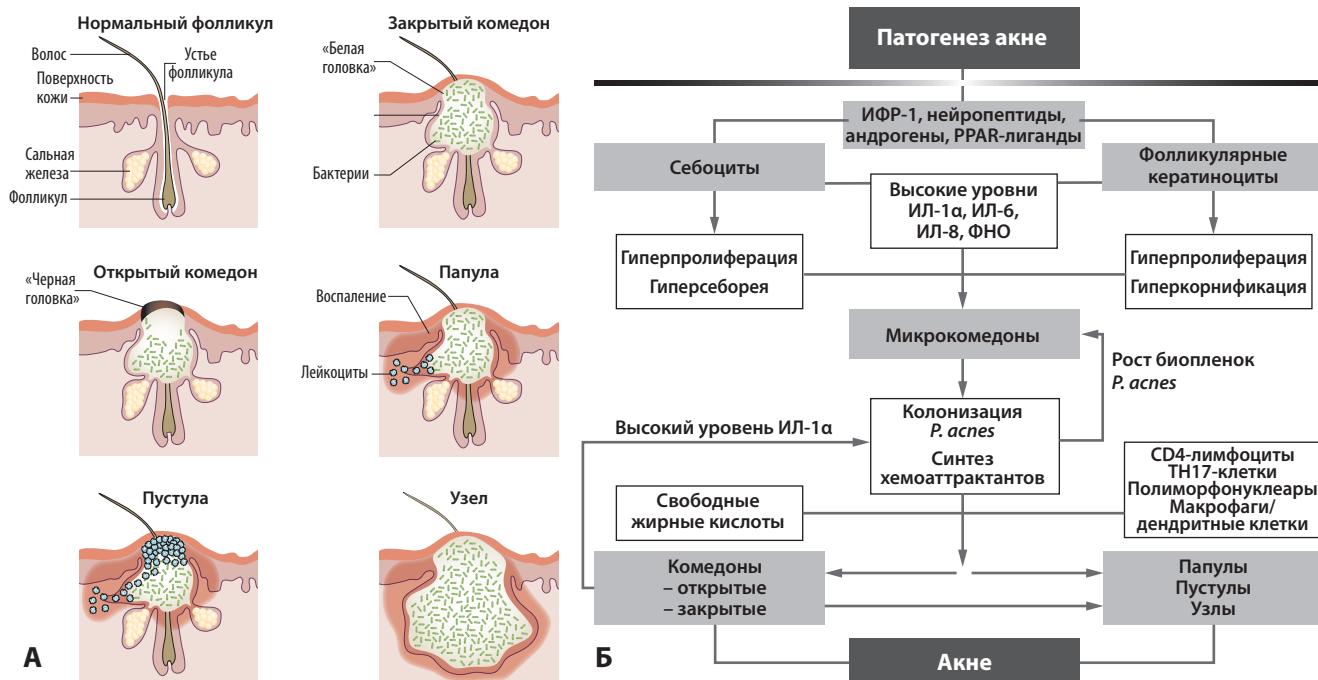


Рис. 1. Развитие угревой болезни. А — Формирование повреждений кожи (воспалительных и невоспалительных элементов) [2]. Б — Предполагаемый патогенез. ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; PPAR — рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (в комплексе с ретиноидным рецептором RXR регулирует транскрипцию генов) [3]

воспалительная сигнализация и колонизация фолликулов изначально безобидными бактериями-комменсалами — основные звенья патогенеза акне (рис. 1Б) и, соответственно, терапевтические мишени [3]. Однако точная последовательность патологических событий до сих пор не установлена.

Многие исследователи придают больший патогенетический вес не количеству, а составу себума и окислению его компонентов [4, 5]. В частности, если сквалену что-то мешает превращаться в холестерин, он накапливается в сале и окисляется. Окисленный сквален может истощать пул антиоксидантов, заставлять размножаться себо- и кератиноциты, а следовательно, стимулировать комедогенез и воспалительную сигнализацию (в т.ч. путем активации липоксигеназы-5). Медиаторы воспаления привлекают иммунные клетки, которые производят активные формы кислорода, усиливающие воспаление. При этом уровень провоспалительного интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), нарушающего керatinизацию, у пациентов с акне повышается еще в «докомедонных» фолликулах. Бактерии, взаимодействуя с рецепторами кератиноцитов, усиливают синтез активных форм кислорода и ферментативно повреждают эпителий фолликулов, что опять-таки усугубляет воспаление.

Судя по всему, «почву» для развития угревой болезни готовят гены, роль микробных сообществ, психо-логического стресса, пищевых пристрастий и курения в этом процессе до конца не ясна, а связь с ним солнечного облучения и гигиенических навыков вообще со-омнительна [6].

ЛЕЧЕНИЕ АКНЕ: БЕСКОНЕЧНАЯ БОРЬБА С ВЕЧНОЙ ПРОБЛЕМОЙ

Что бы ни говорили противники индустриализации и компьютеризации, но угревая болезнь поражала подростков с незапамятных времен. Разве что ее причины виделись в разном, и способы лечения немного менялись.

Чудесные лучи, немного колдовства и стойкий запах серы

В Древнем Египте и античном мире угри лечили за-клинициами, медом, солью, алоэ, квасцами, серными масками и ваннами. С тех пор пролетела не одна тысяча лет, а сера все еще сопровождает акне в его историческом путешествии.

В Средневековые люди были заняты более насущными проблемами — колдовством и борьбой с ним, поэтому мы не знаем, оставалось ли у них время на борьбу с акне. Зато мы знаем, что в XVI в. прыщи (насыляемые ведьмами, а совсем не густыми венецианскими белилами [7]) сводили ртутью — правда, вместе с кожей.

В XIX в. в женских косметичках «прописался» почти весь арсенал героев Агаты Кристи: мышьяком и стрих-нином научились вытравливать не только надоевших мужей, но и акне. В 1896 г. ученые обнаружили в комедонах *Propionibacterium acnes*, и на этом вопрос этиологии и патогенеза заболевания посчитали решенным. Тогда же в рутинную дерматологическую практику стремительно ворвалось эффективное и, как того требовало время, «очень научное» ионизирующее излучение, по-теншив традиционные слабительные, мочу и серу.



Рис. 2. Лечение акне в начале XX в. А — рентгенотерапия и ее последствия. К 48 годам пациентка перенесла 23 операции по удалению как минимум 16 независимых злокачественных опухолей лица. А в 19 лет ей просто хотелось избавиться от акне. Через 11 лет после сего облучения она обнаружила на носу свою первую карциному [8]. Б — бальзам с радиоактивной грязью, «изученный и рекомендованный учеником профессора Кюри» (1944)

Не прошло и года после открытия Рентгеном икс-лучей, как врачи и салонные косметички начали осваивать рентгеновские аппараты: их применяли для лечения гипертрихоза, акне и других кожных неприятностей. Как минимум 26% пациентов с акне испытывали на себе действие ионизирующего излучения. Молодые люди успевали пройти десятки и даже сотни сеансов, прежде чем их косметическая проблема сменялась онкохирургической (рис. 2А) [8]. Но чаще облучение и появление множественных опухолей разделяли десятилетия, и осознание того, что прыщи, по сути, лечили раком, пришло лишь в середине XX в.

После открытия супругами Кюри радия европейские краски, удобрения, лекарства, ткани, продукты и косметику стали начинять радиоактивными солями и газами. «Фонящие» кремы и лосьоны должны были дарить коже гладкость и лучезарность (рис. 2Б) [9].

Но справедливо ради нужно отметить, что именно на заре XX в. начались исследования тех препаратов, которыми мы пользуемся и сейчас, — антибиотиков, перекиси бензоила и ретиноидов.

Трудности выбора

Академических и народных способов борьбы с угревой болезнью бесконечное количество, однако даже из средств с доказанной эффективностью широко применяют только антибактериальные вещества и ретиноиды. Современные способы лечения акне и ремарки американских академических экспертов относительно их применения приведены в табл. 1.

Таблица 1. Средства, широко используемые для лечения акне [10]

Терапевтическое средство	Особенности действия	Краткие рекомендации по применению
Топические агенты		
Ретиноиды природные и синтетические (третиноин, адапален, тазаротен)	Регуляция клеточного цикла, нормализация ороговения и десквамации эпителиальных клеток. Могут вызывать дерматит	Мощная доказательная база. Идеальны для комедонной формы, а в сочетании с другими средствами — для любых форм акне
Перекись бензоила (бензоилпероксид)	Бактерицидный (за счет мощного окислительного потенциала), противовоспалительный (за счет изменения жирнокислотного сигналинга) и кератолитический эффекты. Возможен дозозависимый дерматит	Мощная доказательная база. При легком акне рекомендована в монотерапии или в сочетании с ретиноидами, при других формах — в сочетании с ретиноидами или антибиотиками, в т.ч. для профилактики резистентности
Топические антибиотики (эритромицин, клиндамицин, тетрациклины, дапсон, сульфацетамид)	Бактериостатический или бактерицидный, противовоспалительный эффекты. Возможны аллергические реакции	Эффективны при воспалительных формах, но рекомендованы только в сочетании с другими средствами из-за риска развития антибиотикорезистентности. Дапсон подходит взрослым женщинам. Эффективность сульфацетамида подтверждена недостаточно
Салициловая кислота	Кератолитик с отличной переносимостью	Ограничено количество исследований эффективности
Азелаиновая кислота	Слабые кератолитический, antimикробный и противовоспалительный эффекты; отличная переносимость даже у пациентов с чувствительной и темной кожей	Адъювантное средство; подходит для лечения поствоспалительной диспигментации
Сера и резорцинол	Антисептический и отшелушивающий эффекты. Возможны аллергические реакции, изменения окраски и раздражение кожи, непереносимость запаха	Нет убедительных доказательств эффективности, хотя традиционно широко используются
Хлорид алюминия	Антибактериальная активность	Противоречивые и ограниченные данные по эффективности
Цинк	Снижение активности сальных желез и воспаления	Неэффективен в монотерапии

Терапевтическое средство	Особенности действия	Краткие рекомендации по применению
Никотинамид	Противовоспалительный эффект. Возможно раздражение	Есть некоторые свидетельства эффективности
Оральные ретиноиды		
Изотретиноин	Подавление себореи и гиперкератинизации, ускорение обновления эпидермиса. Возможны серьезные нежелательные реакции, включая тератогенный эффект	Эффективность доказана. Рекомендован для профилактики высыпаний и рубцевания при тяжелом акне либо при устойчивом к терапии умеренном, с рубцеванием и сильным психологическим стрессом. Противопоказан беременным, во время приема нужна контрацепция
Системные антибиотики		
Тетрациклины (доксициклин и миноциклин)	Бактериостатический или бактерицидный, противовоспалительный эффекты. Возможны серьезные нежелательные реакции	Эффективны при воспалительных формах акне, устойчивых местному лечению. Прием – не более 3–4 мес и только в сочетании с топическими агентами, которые будут поддерживать эффект между курсами антибиотикотерапии и затруднять развитие резистентности к ней. Первая линия – тетрациклины, если нельзя – макролиды (кроме эритромицина), если и их нельзя – триметопrim, в крайнем случае – β-лактамы. Эффективность двух последних групп при акне изучена слабо
Макролиды (эритромицин и азитромицин)		
Триметопrim (иногда с сульфаметоксазолом)		
β-Лактамы (амоксициллин и цефалексин)		
Гормональные агенты		
Комбинированные оральные контрацептивы	Антиандrogenное действие. Возможны серьезные нежелательные реакции	Подходят женщинам, желающим предохраняться от беременности. Могут заменять 6-месячный курс антибиотиков. Важно применять длительно, комбинировать с другими средствами и учитывать противопоказания
Стероидные антиандрогены: спиронолактон	Антиандrogenное действие (помимо диуретического). Возможны серьезные нежелательные реакции	Можно пробовать у избранных женщин, учитывая риск гиперкалиемии
Нестероидные антиандрогены: флутамид	Антиандrogenное действие. Часты серьезные нежелательные реакции	Не рекомендован, если есть более безопасная альтернатива
Оральные кортикостероиды	Мощный противовоспалительный эффект. Возможны серьезные нежелательные реакции	Применяют кратковременно при сильном воспалении, особенно у лиц с надпочечниковой гиперадренией
Инъекционные кортикостероиды (вводятся в повреждения кожи)	Противовоспалительный эффект. Возможна системная абсорбция и местное атрофическое действие	Рекомендованы для ликвидации отдельных узлов
Физические воздействия		
Удаление комедонов	Освобождение устьев фолликулов	Возможно, если другое неэффективно
Лазеро- и фотодинамическая терапия	Разрушение себоцитов, обновление эпидермиса и уничтожение бактерий	Особенно перспективна фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами
Альтернативная терапия		
Растительные средства (экстракты, эфирные масла)	Противовоспалительное, antimикробное, себорегулирующее действие	Доказательная база разная, в основном недостаточная. Есть данные о сходной эффективности, но лучшей переносимости эфирного масла чайного дерева по сравнению с бензоилпероксидом. Психологический дискомфорт обычно уходит вслед за акне
Массаж	Улучшение кровообращения	
Психологические тренинги и гипноз	Повышение самооценки, снижение тревожности	
Особенности питания	Возможно, питание продуктами с низким гликемическим индексом облегчает течение акне	Убедительных доказательств существования «продуктов риска» нет, под вопросом молочные продукты [6]

Согласно дерматологическому консенсусу, препаратами первой линии в лечении большинства форм акне следует считать топические ретиноиды — в сочетании с другими агентами или без них. В случае комедонной формы ретиноиды просто незаменимы. Если же выражены воспалительные изменения, ретиноиды сочетают с топическими antimикробными веществами, и прежде всего с теми, к которым бактерии почти не развиваются устойчивости (например, с перекисью бензоила). Про-

цесс нужно подавлять быстро, до его перехода в калечащие лицо и психику формы.

Казалось бы, эффективные средства уже есть, так почему же академические институты и фармкомпании вкладывают миллионы в разработку и испытания все новых и новых препаратов? Очевидно, что сложный патогенез акне предлагает много мишней для терапии (рис. 1Б), а кроме того, даже лучшие из существующих средств не лишены недостатков и нуждаются в совершенствовании.

Антимикробные средства. Антибиотики прочно за-крепились в схемах лечения акне полвека назад. Одна-ко до сих пор не удалось разобраться с ролью бактерий в патогенезе этого дерматоза. Даже такие демонизиро-ванные бактерии, как *Propionibacterium acnes*, не служат первопричиной акне. Да, они паразитируют в волося-ных фолликулах, но их количество в коже, как прави-ло, не коррелирует ни с фактом заболевания, ни с его тяжестью, ни с успешностью терапии. Эффект от приме-нения антибиотиков сейчас приписывают не только их бактерицидной, но и противовоспалительной активно-сти. Однако при всей своей «второстепенности» кожные комменсалы в подходящих условиях повреждают стеньки фолликулов и усугубляют воспалительную сигнали-зацию. С развитием акне может быть связана колони-зация кожи не только *P. acnes*, но и *Klebsiella pneumoniae*, а также некоторыми стрепто- и стафилококками. Од-нако триггеры, побуждающие обычных комменсалов приступить к реализации их патогенного потенциала, неизвестны. Факторы патогенности кожных бактерий подробно разобраны в обзоре [11].

Основная проблема заключается в катастрофиче-ском росте антибиотикорезистентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из-за неоправ-данно широкого применения антимикробных средств. Дерматологи склонны недооценивать эту, на их взгляд, сугубо больничную проблему: антибиотики фигуриру-ют в 66% рецептов, выписываемых в США для лечения акне, а между тем уже более половины штаммов *P. acnes* устойчивы к топическим макролидам. Устойчивые про-пионибактерии плохи не только тем, что акне уже не отзывается на антибиотикотерапию, сколько тем, что, как и любые условные патогены, они угрожают жизни пациентов после хирургических вмешательств и имму-носупрессии.

Более того, антибиотики действуют не избирательно. Их селективное давление нарушает микробный баланс кожи: чувствительные представители нормофлоры вы-тесняются, зато в биопленках тех же *P. acnes* и золоти-стого стафилококка «вызревает» и распространяется резистентность. И если не в коже, то в других органах резистентные бактерии доставляют немало неприятно-стей [12, 13]. Поэтому в последнее время ученые напра-вили усилия на разработку **антимикробных пептидов**, действующих наподобие естественных факторов врож-денного иммунитета — кателицидинов и дефензинов: к ним бактериям сложно развить устойчивость.

Ретиноиды. Это фармацевтические формы витами-на А, которые в клетках кожи превращаются в ретиное-вую кислоту, — именно эта форма способна взаимодей-ствовать с ядерными рецепторами и, соответственно, регулировать дифференцировку и пролиферацию ке-ратиноцитов. О том, как это происходит на молекуляр-ном уровне, рассказано в нашей статье, посвященной терапии пигментных расстройств [7]. В итоге ретинои-ды воздействуют сразу на несколько звеньев патогене-за акне:

- ускоряя обновление кератиноцитов и мягко подав-ляя себогенез, снижают количество микро- и макро-комедонов;
- провоцируют слущивание рогового слоя эпидермиса;
- подавляют воспаление;
- облегчают проникновение в кожу других веществ;
- продляют ремиссию;
- препятствуют формированию антибиотикорези-стентности у кожных бактерий [1].

Единственное, что ограничивает их применение, — не самая лучшая переносимость, особенно у людей с чувствительной кожей. Каждый ретиноид связывается с собственным набором ретиноидных рецепторов, по-этому эффективность и переносимость препаратов не-сколько варьируют. Доктора сталкиваются с дерматитом у 85% пациентов, применяющих ретиноиды, и чуть ли не у 95% использующих конкретно третиноин [14]. Ре-тиноидам также свойственна фототоксичность (пред-располагающий к солнечным ожогам эффект), поэтому многие врачи не рекомендуют наносить препараты ви-тамина А в летние месяцы и утренние часы. Некоторые формы ретиноидов и сами чувствительны к свету.

Чтобы преодолеть эти ограничения, ретиноиды до-полняют смягчающими и увлажняющими веществами и модифицируют способы их доставки в кожу, создавая неблагоприятные условия для развития как бактерий, так и ретиноидного дерматита. Интересную комби-нацию веществ для борьбы с нетяжелыми формами акне разработал концерн IFC (Industrial Farmaceutica Cantabria). Основу препаратов из его линейки BiRetix составляет сочетание ретиноидов, подготовленных по особой технологии, — RetinSphere® Technology.

ТЕХНОЛОГИЯ RETINSHERE®: ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Запатентованный компанией IFC комплекс RetinSphere® мы уже разбирали: он используется и в препаратах Neoretin Discrom Control для контро-ля кожной пигментации [7]. Напомним, что комплекс RetinSphere® — это фиксированное сочетание эфира ретиноевой кислоты, гидроксипинаколона ретиноата и заключенного в гликосферы ретинола. В отличие от ретинола, ретиноевая кислота связывается с ядерны-ми рецепторами без дополнительных превращений. Гидроксипинаколона ретиноат действует точно так же, но переносится пациентами гораздо лучше. Включение ретинола в гликосферы защищает его от деградации, повышает биодоступность и продлевает действие.

Согласно исследованиям *in vitro*, этот комплекс ре-тиноидов лишен фототоксичности, однако ускоренное обновление эпидермиса располагает к повышению фоточувствительности и требует применения солнцеза-щитных средств.

Клиническую эффективность технологии RetinSphere® оценивали неоднократно в составе препаратов линии BiRetix (**табл. 2**).

Таблица 2. Исследования клинической эффективности технологии RetinSphere® в отношении акне

Сокращения: Э — экспериментальная группа или сторона лица (применили тестируемый препарат); К — контрольная группа или сторона лица

Особенности дизайна	Основные результаты	
	RetinSphere® Technology (гель BiRetix)	RetinSphere® Technology + Bioper-15 (гель BiRetix Duo)
20 человек с легким/умеренным акне 2 мес 2 раза в день наносили гель BiRetix. Эффективность определяли по шкале GAGS ежемесячно; у 10 пациентов — фолликулярная биопсия на старте и в конце	Снижение количества повреждений по GAGS на 70%; сокращение числа микрокомедонов на 67%, макрокомедонов — на 37% (рис. 3). Значительные улучшения стереомикроскопической картины биоптата. Отличная и хорошая переносимость — у 80% [15]	
28 подростков 8 нед ежедневно наносили гель BiRetix. В экспериментальной (Э) группе — 18 человек с комедонным акне, в контрольной (К) — 10 здоровых. Через 4 нед — лабораторный анализ кожного сала и содержания ИЛ-1α; у 4 человек — конфокальная микроскопия <i>in vivo</i> для оценки динамики повреждений на выбранном участке кожи (16 мм ²). Через 8 нед — оценка клинических изменений и удовлетворенности пациентов	Между группами К и Э не было значимых различий в секреции кожного сала ни в начале, ни в конце испытаний. В Э-группе: больше окисленных липидов, включая сквален, а в районе комедонов — выше уровень ИЛ-1α. После терапии: снижение количества окисленных липидов и уровня ИЛ-1α. Микроскопия: уменьшение гиперкератинизации и инфильтрации эпителия иммуноцитами. Нежелательных реакций не было [5]	
Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование: 30 человек, закончивших 0,5–6 мес назад прием изотретиноина, 3 мес вечером наносили на одну половину лица (Э-сторона) гель BiRetix, на другую (К-сторона) — плацебо. Контроль — каждые 1,5 мес. Оценивали поддерживающий эффект новой комбинации топических ретиноидов: с помощью фото в поляризованном свете (RBX-анализ) отслеживали рецидивы, оценивали динамику повреждений, удовлетворенность лечением и вовлеченности пациентов в социальную жизнь	17% рецидивов на Э-сторонах лица, 43% — на К, характер рецидивирования не зависел от того, была ли пациентом достигнута целевая доза при приеме изотретиноина. Уменьшение общего числа повреждений (кроме пустул) на Э-сторонах — 43%, на К — 15% (при пятикратном увеличении количества пустул). Врачебная оценка: клинические улучшения на 60% Э-сторон и менее значимые — на 30% К. Только на Э-сторонах: повышение увлажненности кожи и ослабление рубцевания. Субъективные улучшения у 90% пациентов. У 1 человека — кратковременный зуд в начале терапии [16]	
Пилотное, открытое, многоцентровое, неспонсируемое исследование: 94 человека с легким/умеренным комедонно-папулезным акне 12 нед вечером наносили гель BiRetix. Каждые 4 нед — оценка баллов GAGS и количества элементов акне	Через 12 нед: улучшения по GAGS у 83%; сокращение числа повреждений на 40,8%. У 15,3% пациентов в первые 3 нед — местные реакции, не требующие прерывания лечения [14]	
39 пациентов с умеренным акне, 2 терапевтические фазы: лечение оральным изотретиноином до ремиссии, затем поддерживающая фаза (12 мес) — ежедневное нанесение геля BiRetix. Оценивали число рецидивов и переносимость препарата	Обострение во второй фазе — у 6 человек (15,38%), нежелательных реакций не было [17]	
RetinSphere® Technology + Bioper-15 (гель BiRetix Duo)		
15 человек с легким/умеренным акне разделили на контрольную (К, плацебо) и экспериментальную (Э, гель BiRetix Duo) группы. Общее число повреждений и число воспалительных элементов между группами существенно не различалось. Эксперимент длился 45 дней; 3 точки клинического контроля через каждые 15 дней, в первой и последней — конфокальная микроскопия	Через 45 дней в группе Э: сокращение общего числа элементов акне на 70,8%, воспалительных — на 65,4%. Врачебная оценка (PhGA): снижение степени тяжести акне в среднем на 80,8%. Микроскопия: снижение числа гиперкератинизированных фолликулов на 66,3%, комедонов — на 78,2%, папул — на 80%, пустул — на 100%; повышение числа нормальных фолликулов на 71,1% (рис. 4, 5). В группе К: без изменений, кроме слабого роста числа папул при пропорциональном снижении числа пустул [18]	
Открытое многоцентровое исследование: 100 пациентов с комедонной или легкой воспалительной формами акне 3 мес наносили 1–2 раза в день гель BiRetix Duo. Каждый месяц оценивали динамику повреждений и баллов GAGS	Значительное снижение числа любых элементов акне уже через 1 мес. Через 3 мес: сокращение числа комедонов на 60%, воспалительных элементов — на 70%. Постепенный рост толерантности к препарату; через 3 мес лишь у 7% — легкие сухость и шелушение кожи. Ни эффективность, ни переносимость не зависела от кратности нанесения геля [19]	
Наблюдение за динамикой микроскопической картины <i>in vivo</i> . С помощью конфокальной микроскопии оценивали состояние кожи лица 19 пациентов с легким/умеренным акне до, в процессе (каждые 2 нед) и после 6-недельной терапии BiRetix Duo. Контроль — клиническая оценка	Через 2 нед: значительное сокращение числа и размера воспалительных элементов (папул и пустул). После 4 нед: постепенное сокращение числа комедонов и расширенных фолликулярных устьев с утолщенными краями. Через 6 нед: четырехкратное увеличение отношения числа нормальных к гиперкератинизированным устьям. Отличная корреляция клинической картины с микроскопической. Нежелательных реакций не было, кроме временного слабого раздражения кожи у 3 пациентов [20]	



Рис. 3. Сокращение числа элементов акне после 2 мес терапии ретиноидами (гель BiRetix) [15]

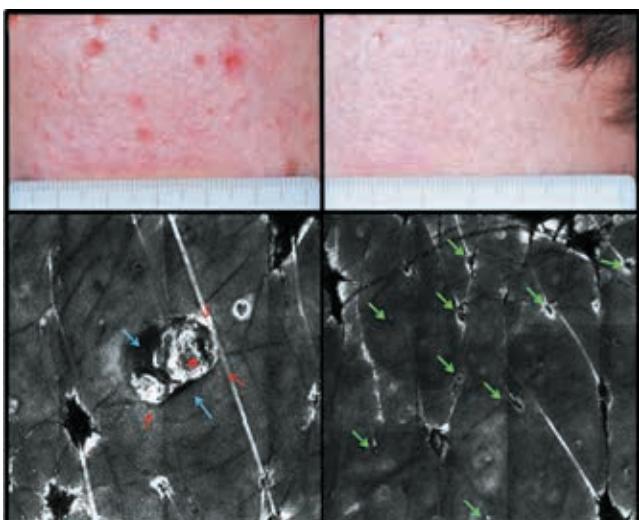


Рис. 4. Клинические и микроскопические изменения участка кожи пациента с акне до терапии (слева) и после 45 дней нанесения геля BiRetix Duo (справа). Заметно сокращение числа закрытых комедонов и папул, а на микрофотографиях — расширенных гиперкератинизированных фолликулярных устьев [18]

Результаты клинических испытаний топических препаратов из серии BiRetix говорят о том, что система RetinSphere® существенно превосходит другие ретиноиды по переносимости, не теряя при этом в эффективности.

Поскольку акне лечится быстрее, если выводить из строя сразу несколько патогенетических механизмов, в препараты BiRetix ввели дополнительные активные вещества. Особого упоминания заслуживают **салициловая кислота**, обладающая кератолитической активностью, и **витамин Е**, липофильный антиоксидант, способный предотвращать окисление себума. Такая комбинация призвана «ловить» комедогенез даже на самых ранних его этапах.

Спектр активностей геля BiRetix Duo расширен благодаря антимикробному, противовоспалительному и смягчающему растительному комплексу **BioRep-15**. Этот комплекс содержит олигопептид-10 (пептид HB64, Helix BioMedix, Inc.), экстракты меда, рисовых отрубей и босвеллии пильчатой. Тriterпеноевые кислоты босвеллии при низкой токсичности отлично подавляют воспаление, ингибируя активность 5-липоксигеназы, а значит, и синтез воспалительных медиаторов [22]. Олигопептид-10 связывается с липотеихоевой кислотой в клеточных стенках

Отражающая конфокальная микроскопия — метод неинвазивной визуализации поверхностных слоев кожи (до сосочкового слоя дермы). Позволяет делать виртуальные срезы ткани *in vivo* с разрешением до уровня клетки, т.е. сочетает преимущества дерматоскопии и традиционного гистологического анализа [21]. В случае акне позволяет различать субклинические изменения — микрокомедоны и гиперкератинизацию в устьях фолликулов, — что дает возможность наблюдать за действием терапевтических средств на тканевом уровне без многократных биопсий.

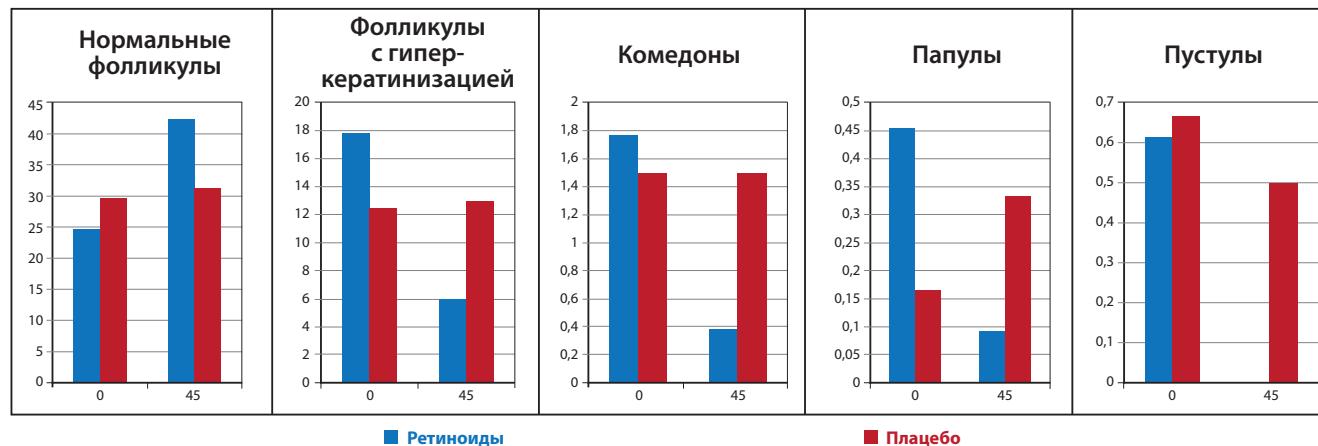


Рис. 5. Изменение количества нормальных и поврежденных фолликулов после 45 дней нанесения геля BiRetix Duo или плацебо (подсчет по изображениям, полученным с помощью конфокальной микроскопии участка кожи площадью 16 мм²) [18]

широкого спектра микроорганизмов, провоцируя разрушение их мембран и подавляя воспаление [23]. Пептид активен преимущественно в отношении грамположительных бактерий: 24 штаммов *P. acnes*, включая устойчивые к стандартным антибиотикам, а также стрепто- и стафилококков. По данным AMA Laboratories (США), эффективность Bioper-15 сопоставима с эффективностью бензоилпероксида, но, в отличие от последнего, он не повреждает мембранны человеческих клеток, т.е. не раздражает кожу. Сочетание олигопептида-10 с салициловой кислотой дает синергетический эффект.

Авторы работы [20] полагают, что за быстрое устранение воспалительного компонента акне в клинических исследованиях отвечает именно Bioper-15, в то время как гиперкератический компонент ликвидируется позже, по мере развития эффекта ретиноидов. Поэтому назначение средств с таким двухфазным действием должно сопровождаться соответствующим инструктированием пациентов: быстрое подавление воспаления повышает вероятность самовольного прекращения терапии. А это грозит скрытыми рецидивами, поскольку ретиноиды не успевают решить проблему аномальной кератинизации.

АДЬЮВАНТНЫЕ СРЕДСТВА BiRETIX

Действие основного препарата серии — геля BiRetix Duo — призваны поддерживать и усиливать 3 продукта



■ Маска BiRetix Mask

Состав: комплекс RetinSphere® Technology, белая и зеленая глины, папаин, рисовое масло, витамины Е и С.

Действие: оказывает мягкое отшелушивающее и себорегулирующее действие, предназначена для контроля жирности кожи и профилактики закупорки пор.



■ Очищающий гель BiRetix Cleanser

Состав: природный сурфактант-антисептик Aminat-G, Bioper-15, пирактон оламин, прополис и экстракти растений.

Действие: обладает себорегулирующими, антимикробными и противовоспалительными свойствами, предназначен для регулярного деликатного очищения жирной и склонной к акне кожи.



■ Микротерапия BiRetix Micropeel

Состав: порошок семян фиталефаса экваториального, экстракти растений, сульфат цинка, никотинамид, биотин, бетаин.

Действие: себорегулирующий, вяжущий и противовоспалительный эксфолиант, предназначенный для периодической глубокой очистки кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретиноиды в последнее время становятся ядром терапии акне: они действуют на самые ранние стадии патогенеза заболевания, и их эффективность не вызывает сомнений. Однако высокая частота местных нежелательных реакций при их применении заставляет искать новые производные витамина А и способы их доставки в кожу. Комплекс RetinSphere® выделяется из ряда ретиноидных препаратов отличной переносимостью. Результаты нескольких клинических исследований позволяют рекомендовать препараты с RetinSphere® для лечения комедонного акне, легкой и умеренной форм воспалительного акне, а также для предотвращения рецидивов после приема изотретиноина. Гель BiRetix Duo — комбинированный препарат, содержащий комплекс RetinSphere® и антимикробный пептид, развитие устойчивости к которому маловероятно. Дополнительные компоненты геля обеспечивают увлажнение кожи, предотвращают воспалительные реакции и окислительный стресс. Сочетание в одном препарате веществ, влияющих на разные патогенетические механизмы акне, не только ускоряет наступление эффекта, но и благодаря простоте применения повышает приверженность к терапии. Тем не менее необходимо предупреждать пациентов о постепенном развитии действия ретиноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bayramgurler D., Pelin Kartal S., Altunel C. The use of topical retinoids in acne. In: Acne and acneiform eruptions / ed. by Dr. Pelin Kartal S., Gonul M. InTech, 2017.
2. Moradi Tuchayi S., Makrantonaki E., Ganceviciene R., Dessinioti C., Feldman S.R., Zouboulis C.C. Acne vulgaris. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15029.
3. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; Suppl 5: 1–7.
4. Bowe W.P., Logan A.C. Clinical implications of lipid peroxidation in acne vulgaris: old wine in new bottles. Lipids Health Dis 2010; 9: 141.
5. Capitanio B., Lora V., Ludovici M., Sinagra J.L., Ottaviani M., Mastrofrancesco A., Ardigò M., Camera E. Modulation of sebum oxidation and interleukin-1 α levels associates with clinical improvement of mild comedonal acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(12): 1792–7.
6. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol 2013; 168: 474–485.
7. Троценко Т.В. Neoretin Discrom Control – комплекс ретиноидов и ингибиторов меланогенеза для контроля пигментации. Косметика и медицина 2017; 3: 88–94.
8. Martin H., Strong E., Spiro R.H. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. Cancer 1970; 25(1): 61–71.
9. Radioactive Cosmetics. Cosmeticsandskin.com, 2016.
10. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 74(5): 945–973.e33.
11. Kumar B., Pathak R., Bertin Mary P., Jha D., Sardana K., Gautam H.K. New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations. Dermatologica Sinica 2016; 34(2): 67–73.
12. Humphrey S. Antibiotic resistance in acne treatment. Skin Therapy Lett 2012; 17(9): 1–3.
13. Walsh T.R., Efthimiou J., Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis 2016; 16(3): e23–33.
14. Veraldi S., Barbareschi M., Guanzioli E., Bettoli V., Minghetti S., Capitanio B., Sinagra J.L., Sedona P., Schianchi R. Treatment of mild to moderate acne with a fixed combination of hydroxypinacolone retinoate, retinol glycospheres and papain glycospheres. G Ital Dermatol Venereol 2015; 150(2): 143–147.
15. Fabbrocini G., Cacciapuoti S. Evaluation of efficacy and safety of the combined use of two topical retinoids to treat mild / moderate acne. Eur J Acne 2012.
16. Truchuelo M.T., Jiménez N., Mavura D., Jaén P. Assessment of the efficacy and safety of a combination of 2 topical retinoids (RetinSphere) in maintaining post-treatment response of acne to oral isotretinoin. Actas Dermosifiliogr 2015; 106(2): 126–132.
17. Bettoli V., Zauli S., Borghi A., Toni G., Ricci M., Bertoldi A.M., Virgili A. Efficacy and safety of a 12-month treatment with a combination of hydroxypinacolone retinoate and retinol glycospheres as maintenance therapy in acne patients after oral isotretinoin. G Ital Dermatol Venereol 2017; 152: 13–7.
18. Manfredini M., Mazzaglia G., Farnetani F., Mandel V.D., Zauli S., Bettoli V., Virgili A., Pellacani G. Terapia dell'acne con retinoide topico e antibatterico. Valutazione dell'efficacia del trattamento con microscopia laser confocale. Hi.tech dermo 2013; 25–9.
19. Veraldi S., Barbareschi M., Alessandrini G., Cardinali C., Gimma A., Parodi A., Skroza N., Milani M. Evaluation of a combination of retinol, hydroxyl-pinacolone retinoate (Retinsphere), an antibacterial agent (BIOPEP.15), salicylic acid and vitamin E in subjects suffering from predominant comedonal acne — An Italian multicenter prospective open study. J Dermatolog Clin Res 2016; 4(3): 1072.
20. Manfredini M., Greco M., Farnetani F., Mazzaglia G., Ciardo S., Bettoli V., Virgili A., Pellacani G. In vivo monitoring of topical therapy for acne with reflectance confocal microscopy. Skin Res Technol 2017; 23: 36–40.
21. Batta M.M., Kessler S.E., White P.F. Reflectance confocal microscopy: an overview of technology and advances in telepathology. Cutis 2015; 95(5): E39–E46.
22. Sigmaaldrich.com. Plant Profiler. *Boswellia (Boswellia carterii)*.
23. Helixbiomedix.com. Oligopeptide-10.



НЕ ВЫЗЫВАЕТ
ПРИВЫКАНИЯ
И РАЗДРАЖЕНИЯ
КОЖИ

BIRETIX

ИННОВАЦИЯ В ТЕРАПИИ АКНЕ

RetinSphere® TECHNOLOGY

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И ИСКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ
ТОПИЧЕСКИХ РЕТИНОИДОВ

BIOPEP-15

полипептид с антибактериальной активностью,
в том числе против резистентных штаммов



НОВИНКИ



cantabria labs

ENDOCARE NEORETIN BIRETIX HELIOCARE IRALTONE

РЕКЛАМА

Эксклюзивный дистрибутор
и организатор конференций:
ООО «Астрея» • Тел.: +7 (495) 925-5162



ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ,
РАСПИСАНИЕ СЕМИНАРОВ
на нашем сайте

www.acosm.ru



Троценко Т.В.

ENDOCARE CELLPRO: комплексная регуляторная система для глобального омоложения кожи

Процессы хроно- и фотостарения затрагивают все слои кожи и в первую очередь связаны с замедлением обновления ее клеточного и внеклеточного состава. В статье рассматривается эффективность борьбы с этими изменениями с помощью новой системы **ENDOCARE CELLPRO**, содержащей три уникальных регуляторных комплекса и целый спектр активных компонентов.

Ключевые слова: старение кожи, омоложение кожи, комплексное омоложение, пептиды, пептидная косметика, ретиноиды

С возрастом в коже происходят определенные изменения, которые являются следствием как внутренних дегенеративных процессов (хроностарение), так и негативного влияния внешних факторов (фотостарение). Несмотря на то, что отдельные их проявления отличаются, эти изменения затрагивают все слои кожи и связаны в первую очередь с замедлением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток эпидермиса и дермы, нарушением их секреторной активности, изменением состава внеклеточного матрикса и т.д. В итоге это приводит к появлению морщин и пигментных дефектов, снижению упругости и эластичности кожи, уменьшению ее увлажненности, истончению, дряблости и тусклости.

В настоящее время в эстетической медицине особую популярность приобретают принципы так называемой физиологической косметологии — пробуждения собственных регенеративных и защитных сил организма через активацию естественных биологических механизмов. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является использование пептидов — небольших молекул белковой природы, которые обладают способностью регулировать различные процессы жизнедеятельности клеток наиболее близким к системе естественной регуляции образом. Пептиды могут влиять на пролиферацию и дифференцировку клеток, стимулировать синтез компонентов внеклеточного матрикса, влиять на гомеостаз кожи и т.д.

Поскольку возрастные изменения затрагивают различные структуры кожи, то комбинация пептидов с раз-

ПРИМЕЧАНИЕ РЕДАКТОРА

В обзоре про пептидную косметику мы разобрали теоретические аспекты, касающиеся природы, механизмов действия и свойств отдельных групп пептидов. В статье, представленной ниже, затрагиваются практические вопросы использования пептидов и демонстрируется эффективность их комбинации не только друг с другом, но и с другими регуляторными агентами — ретиноидами.

личными свойствами и механизмами действия, которые к тому же будут работать на разных уровнях, является способом усиления оказываемых ими омолаживающих эффектов. Более того, как оказалось, пептиды прекрасно комбинируются и с другими регуляторными молекулами, в частности ретиноидами. Примером таких инновационных средств является комплексная антивозрастная система **ENDOCARE CELLPRO** от испанского концерна IFC.

ENDOCARE CELLPRO объединяет три новейших регуляторных комплекса с целым спектром активных компонентов последнего поколения, которые стимулируют процессы обновления клеток эпидермиса и дермы и обуславливают физиологическую регуляцию их жизнедеятельности:

- **IFC-CAF[®]** — действует на уровне эпидермиса и дермы — активирует стволовые клетки и стимулирует обновление клеточных структур кожи (кератиноцитов и фибробластов);
- **Wharton Gel Complex[®]** — действует на уровне дермы — стимулирует синтез компонентов внеклеточного матрикса дермы и способствует «рекрутингу» фибробластов (хемотаксис);
- **RetinSphere[®] Technology** — действует на уровне эпидермиса — стимулирует быстрое обновление клеточного состава эпидермиса и облегчает проникновение активных ингредиентов в кожу.

Троценко Татьяна Викторовна

Врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист,
ООО «Астрея», Москва

на правах рекламы

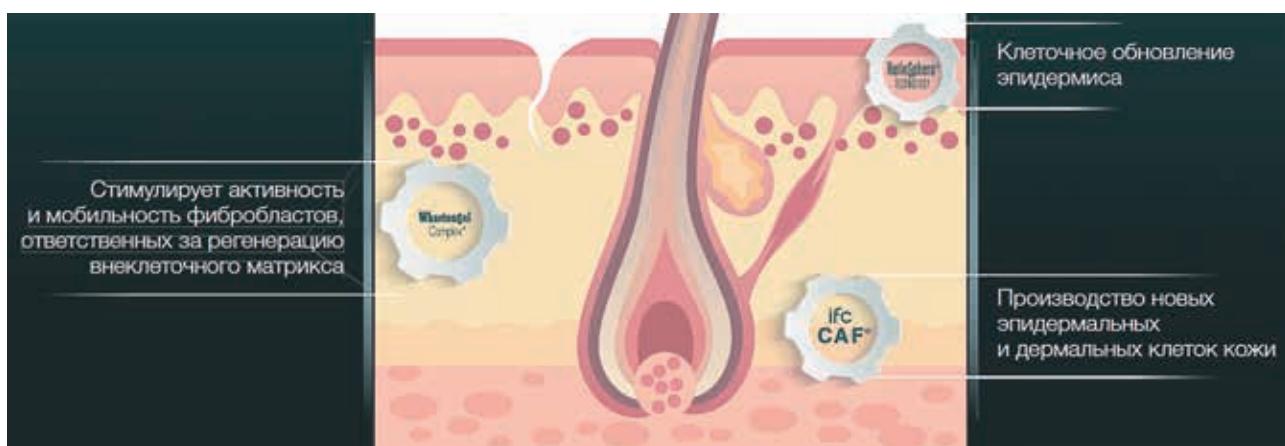


Рис. 1. Уровни и механизмы воздействия трех запатентованных комплексов системы ENDOCARE CELLPRO

Сочетание этих трех запатентованных комплексов позволяет одновременно воздействовать на разные уровни кожи и обеспечивает обновление как клеточного, так и внеклеточного состава эпидермиса и дермы (рис. 1). Рассмотрим работу компонентов системы ENDOCARE CELLPRO подробнее.

ТЕХНОЛОГИИ ENDOCARE CELLPRO

IFC-CAF (Cellular Activating Factor)®

IFC-CAF (Cellular Activating Factor)® — комплекс факторов активации клеток, запатентованный компанией IFC. Представляет собой экстракт улитки *Cryptomphalus aspersa*, содержащий смесь пептидов, протеинов, аминокислот, полисахаридов и микроэлементов, обладающих регуляторными свойствами. Многочисленные исследования продемонстрировали, что IFC-CAF® [1–3]:

- активирует миграцию кератиноцитов, дермальных фибробластов (как молодых, так и сенесцентных клеток), а также стволовых клеток дермального сосочка (рис. 2);
- стимулирует пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток дермального сосочка (эффективность сопоставима с воздействием трансформирующего ростового фактора бета-1 — TGF β 1);

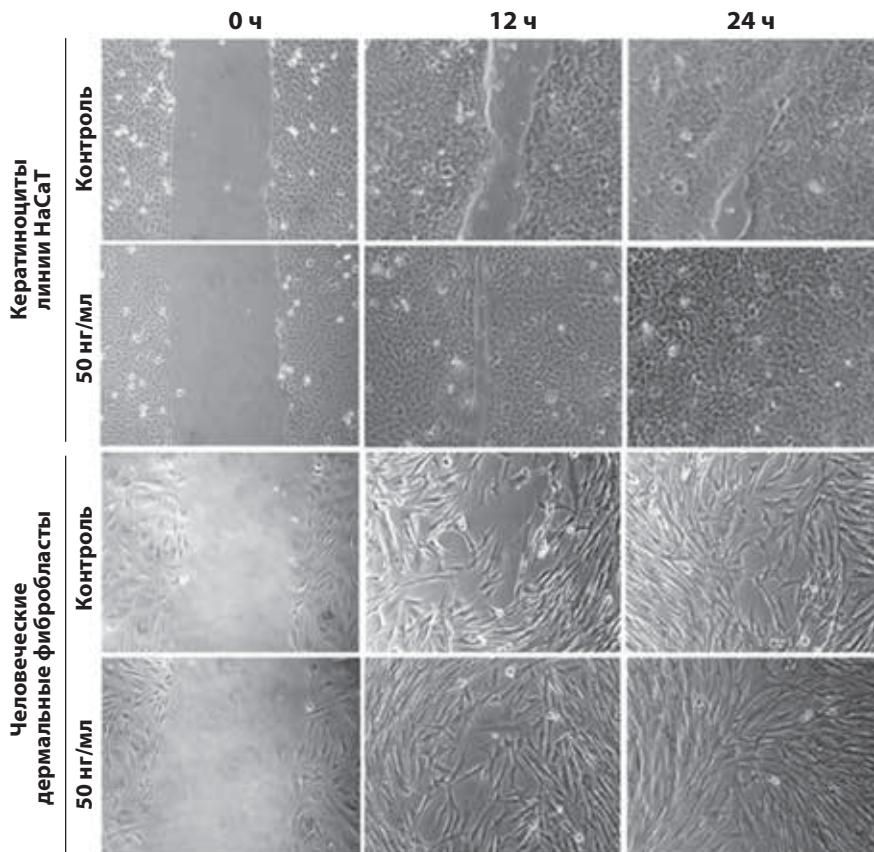


Рис. 2. IFC-CAF® ускоряет заживление повреждений за счет активации миграции кератиноцитов и фибробластов по сравнению с контролем [1]

- стимулирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток дермального сосочка в направлении клеток кожи (увеличивается экспрессия цитокератина 14 (CK-14), специфического маркера кератиноцитов базального слоя и альфа-актина гладких мышц (α -SMA) — маркера миофибробластов);
- улучшает организацию белков цитоскелета (F-актина и виметина);
- увеличивает производство компонентов внеклеточного матрикса (фибронектина и коллагена I типа);
- тормозит синтез матриксных металлопротеиназ;
- уменьшает экспрессию маркеров клеточного старения — b-Gal, p53 и p16INK4 в сенесцентных фибробластах;
- повышает выживаемость кератиноцитов после облучения культуры клеток УФ-В и уменьшает повреждение ДНК;
- предполагается, что может стимулировать образование TGF β 1.

Клинические эффекты: IFC-CAF $^{\circ}$ тормозит возрастные изменения и омолаживает клетки кожи, активирует их обновление и регенерацию тканей, а также защищает от действия ультрафиолета — то есть борется с признаками хроно- и фотостарения на уровне как эпидермиса, так и дермы (более выраженные эффекты).

Wharton Gel Complex $^{\circ}$

Это многокомпонентный комплекс, получаемый из эмбриональной соединительной ткани пупочного канатика, также известной как Вартонов студень. Его основу формируют гликозаминогликаны с преобладанием высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, которые являются источником эмбриональных стволовых клеток, комплекса нуклеиновых кислот и аминокислот, фосфолипидов, энзимов, факторов роста и регуляторных пептидов, ключевым среди которых выступает олигопептид sh-oligopeptide-72, стимулирующий пролиферацию и секрецию фибробластов.

- В исследованиях выявлено, что Wharton Gel Complex $^{\circ}$ [4]:
- запускает каскад сигнальных реакций, который активирует пролиферацию фибробластов;
 - проявляет высокую хемотаксическую активность, обусловливая миграцию фибробластов (клеточный «рекрутинг»);
 - усиливает секреторную активность фибробластов, стимулируя синтез компонентов внеклеточного матрикса дермы — в том числе коллагена I, III и VII типов, эластина, фибронектина, а также гиалуроновых синтаз 1 и 3 (HAS1 и HAS3) и, следовательно, гиалуроновой кислоты.

Клинические эффекты: стимулирует обновление клеточного и внеклеточного состава дермы, обладает выраженными регенеративными и увлажняющими свойствами.

RetinSphere Technology $^{\circ}$

RetinSphere Technology $^{\circ}$ — третья технология, составляющая основу линии ENDOCARE CELLPRO и представляю-

ющая собой комбинацию двух ретиноидов — гидроксипинаколона ретиноата и ретинола в гликосферах, также обладающих регуляторным действием. Гидроксипинаколона ретиноат является активной формой (эфиром) ретиноевой кислоты, которая способна связываться напрямую с ретиноевыми рецепторами, обладая при этом очень высокой степенью толерантности. Имеет очень маленький размер и легко проникает через роговой слой, обуславливая быстрый эффект. В отличие от него ретинол, заключенный в гликосферах, обеспечивает пролонгированное действие (за счет сохранения высокой стабильности и постепенного высвобождения).

Клинические эффекты: обладает низким раздражающим потенциалом и стимулирует обновление клеток эпидермиса, благодаря чему улучшает текстуру и выравнивает цвет кожи, а также облегчает проникновение IFC-CAF $^{\circ}$ и Wharton Gel Complex $^{\circ}$ в глубокие слои кожи [5].

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ОМОЛОЖЕНИЯ

Эффективность комбинации трех запатентованных регуляторных технологий в препаратах линии ENDOCARE CELLPRO продемонстрирована не только в лабораторных, но и клинических исследованиях.

Так, двойное слепое внутрииндивидуальное сравнительное исследование испанских специалистов включало 10 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с признаками фотостарения кожи рук. Каждая женщина на протяжении 3 мес 2 раза в день наносила на тыльную поверхность одной кисти крем ENDOCARE CELLPRO, а на другую руку — контрольный стандартный крем.

По окончании курса пациенты отмечали значительное улучшение увлажненности кожи руки, на которую наносился крем ENDOCARE CELLPRO, по сравнению с использованием контрольного крема — 3,0 балла (хорошая увлажненность) против 1,7 (умеренная увлажненность), а также некоторое уменьшение пигментации. Кроме того, согласно Глобальной оценке признаков фотостарения, как пациентами, так и исследователями отмечалось существенное уменьшение выраженности признаков фотостарения на стороне использования ENDOCARE CELLPRO, в то время как на контрольной стороне было зафиксировано даже некоторое усугубление симптомов (рис. 3).

Биопсия кожи показала увеличение толщины эпидермиса на 26,3%, количества коллагеновых волокон I типа на 100% и III типа — на 116,6%, а также плотности эластиновых волокон на 50% по сравнению с исходным уровнем (рис. 4–6). Кроме того, на 80% возросло количество фибронектина. Вместе с тем наблюдалось снижение экспрессии маркеров клеточного старения и увеличение CD31 — одного из основных белков межклеточных контактов эндотелиальных клеток, что предполагает стимуляцию ангиогенеза. Что касается воспалительных явлений — отмечалось значительное снижение содержания муцина, что может свидетельствовать об уменьшении хронического воспаления кожи и, таким образом,



Рис. 3. Состояние кожи руки до (слева) и через 3 мес после (справа) регулярного использования крема ENDOCARE CELLPRO [4]

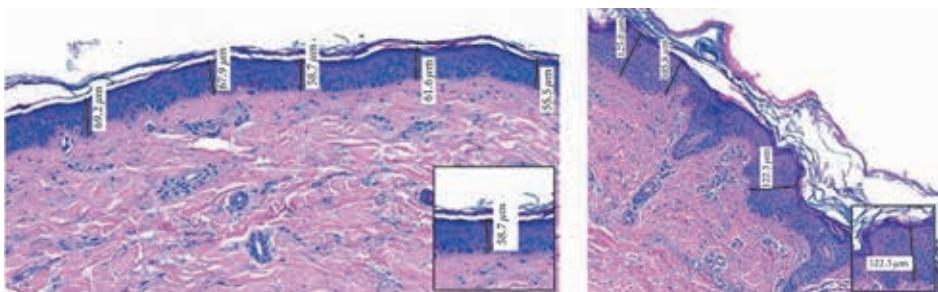


Рис. 4. Толщина эпидермиса до (слева) и через 3 мес после (справа) регулярного использования крема ENDOCARE CELLPRO [4]

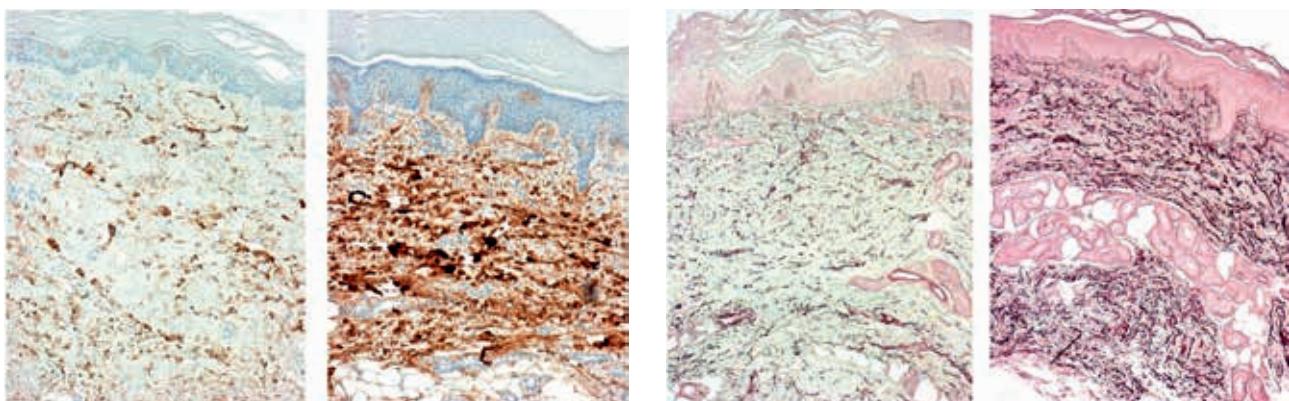


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование с маркированием коллагеновых волокон III типа в образцах кожи, полученных до начала исследования (слева) и через 3 мес после (справа) регулярного использования крема ENDOCARE CELLPRO [4]

Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование с маркированием эластиновых волокон в образцах кожи, полученных до начала исследования (слева) и через 3 мес после (справа) регулярного использования крема ENDOCARE CELLPRO [4]

зом, торможении процесса, известного как **inflammaging** [4].

В еще одном недавнем исследовании была изучена эффективность крема для лица и крема вокруг глаз линии ENDOCARE CELLPRO. В эксперименте приняло участие 40 мужчин и женщин в возрасте 40–70 лет с I–IV фототипами кожи по Фишпатрику и наличием признаков старения кожи лица — 4–5 баллов по 5-балльной шкале Rao-Goldman. Указанные продукты испытуемые использовали на протяжении 12 нед дважды в день.

Улучшения фиксировались в течение всего курса и достигли максимума к окончанию исследования (рис. 7). Так, через 12 нед использования крема:



Рис. 7. Состояние кожи лица до начала исследования (слева), через 8 нед (центр) и 12 нед (справа) использования продуктов линии ENDOCARE CELLPRO [6]

- на 53% уменьшилась неоднородность рельефа кожи;
- на 12% снизилась пигментация;
- на 26% увеличилась яркость кожи;
- на 39% увеличилась эластичность кожи (по данным неинвазивной эластометрии).

Кроме того, отмечалось разглаживание морщин на лбу, вокруг глаз и рта, а также на щеках, при этом наиболее выраженные изменения касались периорбитальной зоны — морщины вокруг глаз сократились на 13% (рис. 8) [6].

ПРОДУКТЫ ЛИНИИ ENDOCARE CELLPRO

Продукты линии ENDOCARE CELLPRO предназначены для ежедневного ухода за кожей со средней и выраженной степенью фото- и хроностарения. В состав линии продуктов ENDOCARE CELLPRO входят (рис. 9):

- ENDOCARE CELLPRO Cream — омолаживающий укрепляющий крем для нормальной и сухой кожи;
- ENDOCARE CELLPRO Gelcream — омолаживающий укрепляющий крем-гель для нормальной и жирной кожи (не содержит комедогенных компонентов);
- ENDOCARE CELLPRO Intensive Eye Contour — интенсивный крем-контур для омоложения деликатной кожи периорбитальной зоны и устранения темных кругов под глазами.



Рис. 8. Выраженность морщин в периорбитальной области до начала исследования (слева), через 8 нед (центр) и через 12 нед (справа) использования продуктов линии ENDOCARE CELLPRO [6]

Все средства содержат дополнительные ингредиенты, усиливающие эффекты основной формулы:

- антиоксиданты (например, витамин Е, тетрагексилдецилаккорбат, бакутиол, экстракт виноградных косточек);
- увлажняющие агенты (бетаин, таурин, мочевина, аминокислоты дрожжей);
- смягчающие агенты (масло ши, пшеничные протеины, сквален, трегалоза);
- противовоспалительные агенты (пчелиный воск, хризин, масло андироби);
- физиологические липиды (церамид NP);
- другие пептиды (пальмитоил олигопептид, пальмитоил тетрапептид-7, трипептид-9, диаминопропионил трипептид-33).

Кроме того, в состав ENDOCARE CELLPRO Intensive Eye Contour входит кофеин и галоксил, улучшающие периферическую микроциркуляцию, укрепляющие стенки сосудов и уменьшающие отечность, а также устраняющие продукты распада гемоглобина — пигменты, являющиеся причиной темных кругов под глазами.



Рис. 9. Продукты линии ENDOCARE CELLPRO (слева направо): интенсивный крем-контур вокруг глаз, гель-крем и крем

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продукты линии ENDOCARE CELLPRO являются представителями нового поколения комплексных систем для глобального омоложения кожи, эффективность которых подтверждена многочисленными лабораторными и клиническими исследованиями. Сочетание регуляторных агентов с разными механизмами и уровнями воздействия позволяет влиять на возрастные изменения, происходящие как в эпидермисе, так и в дерме, причем делать это посредством вовлечения естественных систем регуляции — в соответствии с принципами физиологической косметологии. Пока это в новинку, но возможно, что в будущем именно такой подход к созданию косметических средств станет ориентиром и основным трендом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Espada J., Matabuena M., Salazar N., et al. Cryptomphalus aspersa mollusk eggs extract promotes migration and prevents cutaneous ageing in keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro. *Int J Cosmet Sci* 2015; 37(1): 41–55.
2. Gonzalez S., Juarranz A., Reyes E., et al. Extract from *Cryptomphalus aspersa* eggs significantly promotes skin homeostasis and migration and survival of skin cells in vitro. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5): AB17.
3. Alameda M.T., Morel E., Parrado C., et al. Cryptomphalus aspersa Mollusc Egg Extract Promotes Regenerative Effects in Human Dermal Papilla Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2): E463.
4. Truchuelo M.T., Jiménez N., Miguel-Gómez L., et al. Histological and Immunohistochemical Evaluation of the Efficacy of a New Cosmetic Formulation in the Treatment of Skin Photoaging. *Dermatol Res Pract* 2017; 2017: 8407247.
5. Truchuelo M.T., Gabriel M.T., Chan H.P., et al. Safety and efficacy of a new regimen in homogenizing and brightening skin complexion among Filipino women. *SM J Dermatol* 2017; 3(1): 1011.
6. Draelos Z.D. The Role of a Natural Mollusk Egg-Derived Ingredient in Facial Appearance. *J Drugs Dermatol* 2017; 16(7): 678–681.

 ENDOCARE

CELLPRO

ТОЧНАЯ НАУКА
для ГЛОБАЛЬНОГО
ОМОЛОЖЕНИЯ КОЖИ



ifc®
CAF

Лизат икры
улитки

WhartonGel
Complex®

Высоко- и низко-
молекулярная
гидроретинол

RetinSphere®
TECHNOLOGY



Инновационная
комбинация всесезонных
ретиноидов

Лифтинг и повышение упругости кожи

Улучшение структуры кожи

Разглаживание морщин

Антиоксидантное действие
с эффектом внутреннего свечения

реклама

 cantabria labs

ENDOCARE
HELOCARE
NEORETIN
BIRETIX

Эксклюзивный дистрибутор:

ООО «Астрея» • Тел.: +7 (495) 925-5162

Собственное представительство в Республике Крым:

ООО «Астрея Крым» • Тел.: +7 (978) 069-34-40


ooo
Астрея

ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ,
РАСПИСАНИЕ СЕМИНАРОВ
на нашем сайте



www.acosm.ru

Троценко Т.В.

Neoretin Rejuvemax: комплексный anti-age уход и защита кожи с признаками фото- и хроностарения

Фото- и хроностарение кожи нарушает процессы пролиферации, дифференцировки и функционирования клеток кожи, что проявляется появлением морщин, пигментных пятен, сухости кожи, а также потерей ее эластичности и упругости. В представленной статье рассмотрены возможности современной системы устраниния и профилактики возрастных изменений Neoretin Rejuvemax, основанной на использовании инновационного комплекса RETINSPHERE® TECHNOLOGY, представляющего собой комбинацию ретиноидов, и защитного экстремофильного комплекса EDAFENCE®.

Ключевые слова: хроностарение кожи, фотостарение, омоложение кожи, ретиноиды в косметике

С возрастом кожа истончается, теряет свою упругость и эластичность, на ней появляются морщины, пигментные пятна и телеангиэкзазии, ухудшается барьерная функция и сосудистая реактивность. За этими внешними признаками лежат определенные функциональные и структурные изменения — и хотя они затрагивают все слои кожи, наиболее значимые процессы происходят в эпидермисе и дерме. В первую очередь это изменения, связанные с нарушениями пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса, изменением числа, структуры и функций фибробластов, деградацией межклеточного вещества дермы за счет активации матриксных металлопротеиназ (ММП) и замедления синтеза новых коллагеновых и эластиновых волокон [1].

Все эти явления обусловлены двумя процессами — естественной инволюционной перестройкой, известной как **хронологическое старение**, и **фотостарением**, связанным с негативным воздействием на кожу факторов окружающей среды. Основными среди таких факторов является ультрафиолетовое (УФ) излучение, а также приобретающие в последнее время особое значение химические загрязнители (окислители, тяжелые металлы, летучие органические соединения и т.д.), присутствующие в окру-

жающей среде. Их воздействие на открытые участки тела (в особенности на кожу лица, шеи и рук) приводит к тому, что в этих зонах признаки фотостарения зачастую появляются раньше хронологических возрастных изменений, и, кроме того, они усугубляют уже имеющиеся инволютивные процессы [2].

Таким образом, современные средства для омоложения кожи должны не только замедлять проявление и корректировать уже имеющиеся возрастные изменения, но и действовать профилактически, т.е. защищать кожу от негативного влияния внешней среды. Представителем таких продуктов является линия Neoretin Rejuvemax (разработчик и производитель — Cantabria Labs, Испания) — инновационная высокоэффективная anti-age система, основанная на использовании концентрированной комбинации ретиноидов с высокой степенью толерантности RETINSPHERE® TECHNOLOGY в сочетании с запатентованным экстремофильным комплексом EDAFENCE®.

ТЕХНОЛОГИЯ РЕТИНОЛОВОГО ОМОЛОЖЕНИЯ

Как работают ретиноиды?

Ретиноиды — это группа веществ, в состав которой входит витамин А (ретинол) и химически схожие с ним соединения природного или искусственного происхождения, реализующие свои эффекты за счет действия на

Троценко Татьяна Викторовна

Врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист,
ООО «Астрея», Москва

на правах рекламы

рецепторы ретиноевой кислоты. Ретиноевые рецепторы находятся в ядре клетки и относятся к суперсемейству гормон-чувствительных рецепторов, к которым также принадлежат рецепторы, взаимодействующие со стероидными гормонами, гормонами щитовидной железы и витамином D. Все они относятся к факторам транскрипции — их активация регулирует дифференцировку и пролиферацию клеток за счет стимуляции (преимущественно) или подавления экспрессии соответствующих генов (по некоторым данным, их более сотни) [3]. Таким образом, по механизму своего действия ретиноиды можно отнести к гормонам.

Существует два основных вида ретиноевых рецепторов — RAR и RXR (рецепторы ретиноидной кислоты и ретиноид-X-рецепторы соответственно), каждый из которых имеет собственные подвиды: α , β и γ . RAR- γ экспрессируются преимущественно в эпидермальных клетках, RAR- β — в фибробластах дермы, а RAR- α — в эмбриональных клетках кожи [4]. Разные виды ретиноидов могут оказывать активирующее или ингибирующее действие. Например, при активации RAR- γ -рецепторов соответствующими агонистами стимулируется работа генов, ответственных за поддержание барьерной функции и гиперпролиферации эпидермиса, а агонисты RAR- α -рецепторов оказывают тормозящее влияние на работу ретиноид-чувствительных генов (рис. 1) [3–7].

В непосредственный контакт с ретиноевыми рецепторами вступают только активные формы витамина A — полностью *транс*-РК (третиноин) и 9-*цис*-РК, а также 13-*цис*-РК (изотретиноин, синтетическая форма) (рис. 1). Однако представленные активные формы обладают высоким раздражающим потенциалом и провоцируют вынужденные быстрые и яркие ответные реакции клеток, которые в некоторых случаях могут быть нефизиологичными, в связи с чем данные вещества применяются только в составе лекарственных препаратов. В составе косметических средств используются не они, а формы-предшественники в виде ретиноевых эфиров (ретинилпальмитат, ретинилацетат и др.), ретинола и ретинальдегида, которые с помощью ферментных систем превращаются в активные метаболиты в самой клетке. Более того, клетки

способны самостоятельно контролировать баланс ретиноидов, запасая формы-предшественники в виде ретиноевых эфиров и высвобождая их по мере необходимости [3, 8, 9].

Омолаживающие эффекты ретиноидов

Ретиноиды позволяют решать следующие возрастные проблемы.

1. Устранение тонких и средних морщин и выравнивание текстуры кожи за счет [3, 10–12]:
 - стимуляции обновления клеток эпидермиса;
 - активации синтеза проколлагеновых (и в последующем коллагеновых) и эластиновых волокон;
 - торможения транскрипции ММП;
 - увеличения количества тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP), разрушающих ММП;
 - активации синтеза гликозаминогликанов.
2. Устранение пигментных пятен за счет [3, 9, 13]:
 - активации пролиферации и дифференцировки базальных кератиноцитов — клетки быстрее «продвигаются» к поверхности кожи, в связи с чем сокращается продолжительность их контакта с меланоцитами и, следовательно, время для переноса меланосом;
 - влияния на активность тирозиназы, являющейся ключевым ферментом меланогенеза;
 - прямого влияния на меланоциты за счет наличия в них внутриклеточных белков, связывающих ретиноевую кислоту (CRABP-I).
3. Устранение сухости кожи (но только в долгосрочной перспективе, поскольку в краткосрочной перспективе после начала применения уходовой ретиноловой косметики будет наблюдаться сухость вследствие изменения баланса между пролиферацией базальных кератиноцитов / ороговением гранулярных кератиноцитов / десквамацией корнеоцитов) за счет [3, 13, 14]:
 - ускорения обновления эпидермиса;
 - увеличения синтеза гликозаминогликанов;
 - увеличения количества натурального увлажняющего фактора и, следовательно, повышения влагоудерживающей способности кожи.

Ретиноиды в составе косметических средств

Сами по себе ретиноиды являются липофильными соединениями и способны проникать через роговой слой. Однако эффективность абсорбции и, следовательно, действие косметических средств будет зависеть от конкретных форм ретиноидов, включенных в состав препарата, и их концентрации. Согласно исследованиям, выполненным на кожных биоптатах, только 20% ретиноидов проникает в дерму, а 75% — остается в эпидермисе, при этом 60% из них не метаболизируется и, следовательно, не оказывает влияния на структуры кожи [15]. Кроме того, большинство из них является нестабильными и легко разрушается под действием света.

Для повышения биодоступности и уменьшения раздражающего действия ретиноидов создаются новые фор-

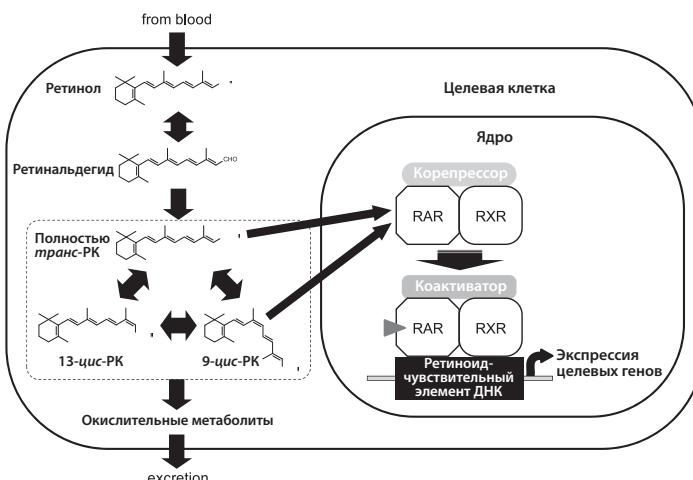


Рис. 1. Схема превращения и действия ретиноидов [7]



Рис. 2. RETINSPHERE® TECHNOLOGY. Ретинол в гликосяхерах

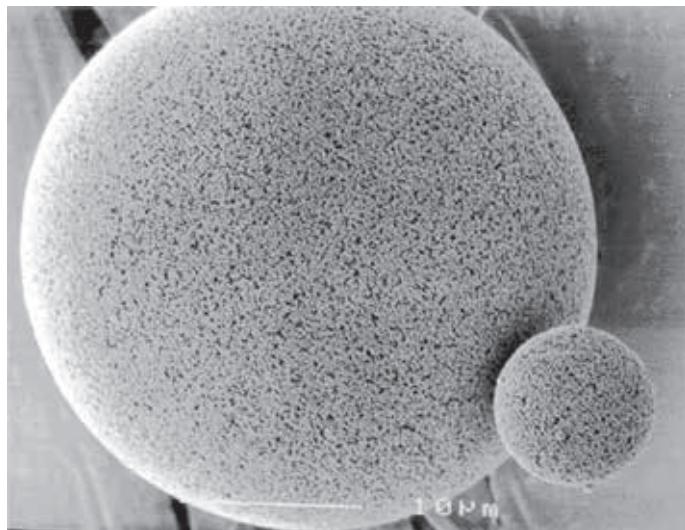


Рис. 3. RETINSPHERE® TECHNOLOGY. Ретинол в микроспонжах

мы соединений, а также модифицируются способы их доставки в кожу. Кроме того, в состав современных продуктов включены антиоксиданты и УФ-фильтры, которые снижают фотосенсибилизирующее действие ретиноидов и повышают их устойчивость к солнечному свету.

Примером таких косметических ретиноидов последнего поколения является запатентованный комплекс RETINSPHERE® TECHNOLOGY, разработанный испанским концерном Cantabria Labs (предыдущее название компании — IFC. Примеч. ред.) и включенный в состав средств линии Neoretin Rejuvemax.

RETINSPHERE® TECHNOLOGY представляет собой комбинацию двух ретиноидов — **гидроксипинаколона ретиноата и ретинола в гликосяхерах и микроспонжах**, что обеспечивает как мгновенное, так и пролонгированное действие препаратов.

Гидроксипинаколона ретиноат — липофильный эфир ретиноевой кислоты, имеющий очень маленький размер, благодаря чему легко проникает через роговой слой и в живые клетки. В дальнейшем он окисляется внутриклеточными ферментными системами, превращаясь в свою активную форму — полностью транс-ретиноевую кислоту, связывающуюся с рецепторами RAR. Гидроксипинаколона ретиноат обеспечивает быстрое действие и обладает очень низким раздражающим потенциалом.

Ретинол в гликосяхерах и микроспонжах представляет собой ретинол, заключенный в специальные транспортные формы:

- **гликосяхеры** — пузырьки, сформированные из липидного бислоя (гидрогенизированный лецитин и слой связанных липидов из сложных эфиров жирных кислот — технология KOB®) и имеющие размер около 200 нм (рис. 2). В отличие от липосомальных транспортных форм, которые чувствительны к изменениям физико-химических условий окружающей среды (например, присутствие ПАВ или тепла), гликосяхеры гораздо более стабильны за счет двойной липидной оболочки и плотного ядра на основе крахмала;

- **микроспонжи** — специальные губки из полимерных материалов с высокой степенью сшивки, имеющие разветвленную сеть капилляров, или пор (рис. 3). Такая запатентованная технология позволяет «загрузить» в микроспонжи очень большое количество активных веществ — их вместимость составляет до 2 г/г (а площадь активной поверхности — 150–260 м²/г), в то время как размер — всего 17–27 мкм. Такие транспортные формы обеспечивают:
 - проникновение ретинола в глубокие слои кожи;
 - постепенное высвобождение ретинола и, следовательно, его пролонгированное действие;
 - снижение раздражающего потенциала;
 - высокую стабильность ретинола и защиту от разрушения окислителями и УФ-излучением.

В клинических исследованиях (в том числе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых) с использованием средств, содержащих комплекс RETINSPHERE® TECHNOLOGY, продемонстрировано уменьшение пигментации кожи, повышение ее увлажненности, улучшение мягкости, тона и толщины кожи, а также уменьшение глубины морщин [16–19]. При этом переносимость курса ретинизации (3 мес) оценивалась как «хорошая» и «очень хорошая», а из нежелательных побочных эффектов в некоторых случаях отмечалось только легкое кратковременное покраснение кожи [17, 18]. Кроме того, комплекс обладает себорегулирующим действием и позволяет бороться с акне [20, 21].

ЭКСТРЕМОФИЛЬНАЯ ЗАЩИТА ОТ АГРЕССИВНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

EDAFENCE® — представляет собой запатентованный стандартизованный экстракт луговика антарктического (*Deschampsia antarctica*) (рис. 4). Это растение про-

израстает в Антарктиде и относится к так называемым полиэкстремофилам, т.е. способно выживать в самых неблагоприятных условиях окружающей среды — как, например, интенсивное воздействие УФ-излучения, повышенное содержание соли, малая или избыточная концентрация кислорода и недостаточная увлажненность.

Для нормальных организмов эти условия являются стрессовыми и запускают такие процессы, как накопление активных форм кислорода, осмотический стресс и мутагенез. В итоге они приводят к преждевременному репликативному старению клеток — потере способности клетки делиться и переходу в так называемое сенесцентное состояние. Однако луговик антарктический выработал защитные механизмы, позволяющие ему успешно выживать и размножаться в таких неблагоприятных условиях.

Экстракт EDAFENCE® сохраняет все природные защитные свойства *Deschampsia antarctica* и «передает» их другим клеткам, обеспечивая повышенную жизнеспособность и устойчивость. Продемонстрировано, что обработка фибробластов, подвергающихся воздействию факторов, стимулирующих старение, экстрактом *Deschampsia antarctica* [22, 23]:

- предотвращала появление возрастных маркеров, как, например, бета-галактозидазы, или увеличение p53 и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что указывает на замедление процессов старения;
- повышала экспрессию Sirt1, способствующего клеточной пролиферации (его количество с возрастом уменьшается);
- «отодвигала» репликативное старение фибробластов, сохранив их возможность делиться, что подтверждало увеличение экспрессии гена, кодирующего PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток);
- увеличивала экспрессию генов, кодирующих синтез коллагена I типа и эластина;
- уменьшала экспрессию ММП;
- восстанавливала способность клеток к передвижению.

Таким образом, EDAFENCE® способствует защите и восстановлению поврежденных агрессивными факторами клеток и тормозит репликативное старение фибробластов, сохранив их способность синтезировать, секретировать и депонировать компоненты внеклеточного матрикса.



Рис. 4. Луговик антарктический (*Deschampsia antarctica*)

ЛИНИЯ ПРОДУКТОВ NEORETIN REJUVEMAX

Благодаря наличию комплекса RETINSPHERE® TECHNOLOGY и экстракта EDAFENCE®, косметические продукты линии Neoretin Rejuvemax омолаживают и замедляют процессы хроно- и фотостарения кожи. Кроме того, в состав продуктов входят дополнительные активные ингредиенты, обеспечивающие омолаживающее, делигментирующее, успокаивающее и увлажняющее действие [3, 24]:

- **ниацинамид** — водорастворимый витамин В₃. Восстанавливает барьерную и влагоудерживающую функцию эпидермиса (стимулирует синтез филлагрина, инволюкрина, кератина и церамидов), активирует работу фибробластов и выработку коллагена и эластина, уменьшает выраженность пигментации за счет торможения транспорта меланосом и улучшает кровообращение;
- **витамин С** — сильный антиоксидант, защищает кожу от УФ, стимулирует синтез коллагена, блокирует тирозиназу, уменьшает воспаление и раздражение, регулирует образование церамидов и укрепляет эпидермальный барьер;
- **гиалуроновая кислота** — обеспечивает увлажняющий, противовоспалительный и успокаивающий эффект;
- **витамин Е** — сильный антиоксидант, ускоряет процессы восстановления и заживления кожи, активизирует синтез коллагеновых и эластиновых волокон, восстанавливает кожный барьер и повышает увлажненность кожи, устраняет сухость и шелушение, обладает себорегулирующим действием;
- **трегалоза** — полисахарид, обладающий увлажняющими, смягчающими и антиоксидантными свойствами;
- **таурин** — аминокислота с защитными и антиоксидантными свойствами, тормозит окислительный стресс, стимулирует синтез лецитина и укрепляет клеточные мембранны, препятствует неферментативной гликации коллагена, обладает осморегулирующим действием и поддерживает баланс увлажненности кожи;
- **бисаболол** — обладает выраженными противовоспалительными свойствами за счет торможения производства провоспалительных цитокинов, уменьшает раздражение и шелушение кожи, обладает смягчающим, увлажняющим, отбеливающим и защитным действием, облегчает поступление в кожу других активных ингредиентов.

Регулярное использование средств Neoretin Rejuvemax позволяет устраниить такие возрастные проблемы, как тонкие и средние морщины, пигментные пятна, неоднородный тон и рельеф, а также сухость кожи.

Линия включает средства для кожи, адаптированной и не адаптированной к ретинолу. Продукты линии Neoretin Rejuvemax и рекомендации по их использованию представлены в табл. 1 и табл. 2.

Таблица 1. Линия продуктов Neoretin Rejuvemax

	<p>Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream Дневной защитный крем с ретинолом</p> <p>Описание. Легкий, быстро впитывающийся крем для омоложения и ежедневной защиты кожи от преждевременного старения. Объем: 30 мл.</p> <p>Активные ингредиенты: гидроксипинаколона ретиноат, ретинол в микроспонжах и гликоферах, ниацинамид, витамин С, экстракт луговика антарктического (<i>Deschampsia antarctica extract</i>), гиалуроновая кислота, витамин Е, трегалоза, таурин.</p> <p>Способ применения. Наносить утром на чистую кожу лица и шеи. Внимание! После нанесения Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream необходимо ежедневно использовать одно из средств Heliocare для фотоиммунозащиты кожи.</p>
	<p>Neoretin Rejuvemax Transition Cream Омолаживающий крем-транзит с ретинолом</p> <p>Описание. Очень комфортный крем с реструктурирующими, защитными, смягчающими и увлажняющими свойствами обеспечивает максимальную толерантность кожи в процессе ретинизации. Объем: 30 мл.</p> <p>Активные ингредиенты: экстракт луговика антарктического (<i>Deschampsia antarctica extract</i>), ниацинамид, гиалуроновая кислота, витамин С, ретинол в микроспонжах и гликоферах, гидроксипинаколона ретиноат, витамин Е, трегалоза, таурин.</p> <p>Способ применения. Наносить вечером на чистую кожу лица и шеи, чередуя с Neoretin Rejuvemax Gel Intense или Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel в соответствии со схемой применения системы Neoretin Rejuvemax.</p>
	<p>Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel Омолаживающий гель с ретинолом</p> <p>Описание. Шелковистый гель для кожи, не адаптированной к ретинолу. Включает ретиноловый комплекс RETINSPHERE® в оптимальной концентрации для эффективного обновления кожи, улучшения ее текстуры, разглаживания морщин. Объем: 30 мл.</p> <p>Активные ингредиенты: ретинол в микроспонжах и гликоферах, гидроксипинаколона ретиноат, ниацинамид, гиалуроновая кислота, экстракт луговика антарктического (<i>Deschampsia antarctica extract</i>), аскорбиновая кислота, бисаболол, витамин Е.</p> <p>Способ применения. Наносить вечером на чистую кожу лица и шеи, чередуя с Transition Cream в соответствии со схемой применения системы Neoretin Rejuvemax.</p>
	<p>Neoretin Rejuvemax Gel Intense Омолаживающий интенсивный гель с ретинолом</p> <p>Интенсивный гель шелковистой текстуры для кожи, адаптированной к ретинолу. Содержит высокую концентрацию ретиноидов и обеспечивает интенсивное действие для достижения быстрых и видимых результатов омоложения кожи. Объем: 30 мл.</p> <p>Активные ингредиенты: ретинол в микроспонжах и гликоферах, гидроксипинаколона ретиноат, ниацинамид, гиалуроновая кислота, экстракт луговика антарктического (<i>Deschampsia antarctica extract</i>), аскорбиновая кислота, бисаболол, витамин Е.</p> <p>Способ применения. Наносить вечером на чистую кожу лица и шеи, чередуя с Transition Cream в соответствии со схемой применения системы Neoretin Rejuvemax.</p>

Таблица 2. Схема применения системы Neoretin Rejuvemax для кожи, адаптированной и не адаптированной к ретинолу

Кожа, адаптированная к ретинолу			
	1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	с 2-го месяца
Днем	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream
Вечером	Вечерние средства следует наносить в следующей очередности: 2 ночи – Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Gel Intense 3 ночи – Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Gel Intense	Если кожа хорошо переносит предыдущий режим воздействия, то чередовать Neoretin Rejuvemax Gel Intense с Neoretin Rejuvemax Transition Cream через день	Если кожа хорошо переносит предыдущий режим воздействия, то: 2 ночи – Neoretin Rejuvemax Gel Intense 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Transition Cream 3 ночи – Neoretin Rejuvemax Gel Intense 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Transition Cream
Кожа, не адаптированная к ретинолу			
	1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	с 2-го месяца
Днем	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream
Вечером	Вечерние средства следует наносить в следующей очередности: 2 ночи – Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel 3 ночи – Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel	Если кожа хорошо переносит предыдущий режим воздействия, то чередовать Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel с Neoretin Rejuvemax Transition Cream через день	Если кожа хорошо переносит предыдущий режим воздействия, то: 2 ночи – Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Transition Cream 3 ночи – Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel 1 ночь – Neoretin Rejuvemax Transition Cream

ВНИМАНИЕ! ЧАСТОТУ ПРИМЕНЕНИЯ NEORETIN REJUVEMAX GEL И NEORETIN REJUVEMAX GEL INTENSE МОЖНО РЕГУЛИРОВАТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ КОЖИ, ЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К РЕТИНОИДАМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные средства для омоложения должны не только компенсировать имеющиеся признаки воз-

растных изменений, но также тормозить инволютивные процессы и защищать кожу от негативного воздействия внешней среды. Представителем таких средств является линия Neoretin Rejuvemax, расширяющая линию продуктов Neoretin, основанную на технологии RETINOSPHERE® TECHNOLOGY, подтвердившую свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях (разработчик и производитель — Cantabria Labs, Испания).

Введение в состав линии Neoretin Rejuvemax комплекса EDAFENCE® усилило омолаживающие и защитные свойства продуктов и позволило обеспечить комплексный anti-age уход и профилактику фото- и хроностарения кожи.

ЛИТЕРАТУРА

- Новая косметология. Возрастная и гендерная косметология. Под общ. ред. Е.И. Эрнандес. М.: ИД «Косметика и медицина», 2017.
- Krutmann J, Bouloc A, Sore G, et al. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci* 2017 Mar; 85(3):152–161.
- Марголина А., Эрнандес Е. Новая косметология. Косметические средства. М.: ООО ИД «Косметика и медицина», 2015.
- Gericke J, Ittensohn J, Mihály J, et al. Regulation of retinoid-mediated signaling involved in skin homeostasis by RAR and RXR agonists/antagonists in mouse skin. *PLoS One*. 2013; 8(4): e62643.
- Campo-Paysaa F, Marlétaz F, Laudet V, Schubert M. Retinoic acid signaling in development: tissue-specific functions and evolutionary origins. *Genesis* 2008; 46(11): 640–656.
- Iskakova M, Karbyshev M, Piskunov A, Ruchette-Egly C. Nuclear and extranuclear effects of vitamin A. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(12): 1065–1075.
- Inoue D, Sei K. Disruption of Retinoic Acid Receptor Signaling by Environmental Pollutants. *J Health Sci* 2010; 56(3): 221–230.
- Balmer J.E., Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. *J Lipid Res* 2002; 43(11): 1773–1808.
- Farris P.K., Rendon M.I. The mechanism of action of the topical retinoids for the treatment of nonmalignant photodam-
- age. *J Cosmet Dermatol* 2010; 23(1): 108–119.
- Mukherjee S, Date A, Patravale V, et al. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* 2006; 1(4): 327–348.
- Hubbard B.A., Unger J.G., Rohrich R.J. Reversal of skin aging with topical retinoids. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(4): 481e–90e.
- Shao Y, He T, Fisher G.J, et al. Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin *in vivo*. *Int J Cosmet Sci* 2017; 39(1): 56–65.
- Riahi R.R., Bush A.E., Cohen P.R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(3): 265–276.
- Schmidt N, Gans E.H. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4(11): 22–29.
- Bailly J, Crettaz M, Schiffers M.H., Marty J.P. In vitro metabolism by human skin and fibroblasts of retinol, retinal and retinoic acid. *Exp Dermatol* 1998; 7(1): 27–34.
- Truchuelo M.T., Jiménez N., Jaén P. Assessment of the efficacy and tolerance of a new combination of retinoids and depigmenting agents in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol* 2014; 13(4): 261–268.
- Millán C.G., Vitale M., Dieulangard M. Evaluation of a new cosmetic combination for melasma treatment in Mexican population. *J Dermatol Clin Res* 2016; 4(5): 1089.
- Truchuelo M.T., Gabriel M.T., Chan H.P., Chan G.P., Vitale M. Safety and efficacy of a new regimen in homogenizing and brightening skin complexion among Filipino women. *SM J Dermatol* 2017; 3(1): 1011.
- Vitale M., Reyes E., Cestone E., Michelotti A., Nobile V. Effectiveness of an innovative combination of retinoids in reducing dark spots and uneven complexion. Poster RADLA, 2014.
- Fabbrocini G., Cacciapuoti S. Evaluation of efficacy and safety of the combined use of two topical retinoids to treat mild / moderate acne. *Eur J Acne* 2012.
- Veraldi S., Barbareschi M., Guanziroli E, et al. Treatment of mild to moderate acne with a fixed combination of hydroxypinacolone retinoate, retinol glycospheres and papa-in glycospheres. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150(2): 143–147.
- Ortiz-Espín A., Morel E., Juarranz Á, et al. An Extract from the Plant Deschampsia antarctica Protects Fibroblasts from Senescence Induced by Hydrogen Peroxide. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 2694945.
- Morel E., Fontana D., Alonso-Juarranz M., et al. The Extract of Deschampsia Antartica (EDA) exerts a clear protective effect against replicative senescence in an in vitro model of human primary fibroblasts. *IFC*.
- Орасмия-Медер Т., Шамрова О. Наука красоты. Из чего на самом деле состоит косметика. М.: Альпина Паблишер, 2016.

Троценко Т.В.

Фотоиммунопroteкция – новое направление в профилактике и лечении нарушений пигментации

Нарушения пигментации относятся к состояниям, вызывающим выраженный косметический дефект и ухудшение качества жизни пациента, при неблагоприятных условиях — стигматизацию и социальную дезадаптацию. Необходимость в защите от деструктивного компонента воздействия солнечного излучения сопровождает дерматологических пациентов как на момент лечения, так и в повседневной жизни. Фотозащитными свойствами с широким спектром покрытия обладают средства Heliocare®, созданные на основе запатентованного комплекса Fernblock® испанским концерном Cantabria Labs. Fernblock® представляет собой комплекс биологически активных веществ, выделенных из экстракта листьев папоротника *Polypodium leucotomos*. Средства, созданные на его основе, способны оберегать кожу не только от лучей ультрафиолетового спектра, но и от видимого света и инфракрасного излучения. Характерной особенностью экстракта является высокое содержание фенольных компонентов, что придает ему выраженные антиоксидантные, антимутагенные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Руководствуясь результатами лабораторных и клинических исследований, можно сделать выводы о клинической эффективности экстракта *Polypodium leucotomos* при нарушениях пигментации, при фототерапии заболеваний кожи, после агрессивных эстетических процедур и лечения ретиноидами, при уходе за фоточувствительной кожей.

Ключевые слова: нарушения пигментации, витилиго, мелазма, фототерапия, фотопroteкция, экстракт папоротника *Polypodium leucotomos*, Fernblock®, средства Heliocare®

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ МЕЛАНОГЕНЕЗА

Процесс пигmentообразования — меланогенез — является одним из сложных феноменов приспособления организма к окружающей среде. Цвет кожи определяется несколькими пигментами, но основополагающая роль принадлежит меланину. Важнейшим свойством меланина является способность абсорбировать ультрафиолетовую

часть спектра солнечных лучей, а также связывать свободные радикалы, выполняя антиоксидантную функцию, что является ведущим фактором в защите внутренней среды от губительного действия на клетки УФ-лучей.

Процесс меланогенеза регулируется более чем 125 различными генами [1]. На данный момент известно около 350 локусов, мутация которых прямо или косвенно связана с нарушениями пигментации [2].

Наследуемые особенности определяют не только цвет кожи, но и характер ответной реакции на внешние и внутренние факторы. Самым мощным внешним фактором является солнечное излучение.

Внутренние факторы включают местные цитокины и гормоны, секреируемые кератиноцитами, фибробластами, иммунными, нервыми, эндокринными клетками

Троценко Татьяна Викторовна

Врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист,
ООО «Астрея», Москва

на правах рекламы

СУЩЕСТВУЕТ ТЕСНОЕ ВЗАЙМОДЕЙСТВИЕ МЕЛАНОЦИТА И ОКРУЖАЮЩИХ ЕГО КЛЕТОК. ОДИН МЕЛАНОЦИТ ВЗАЙМОДЕЙСТВУЕТ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО С 36 КЕРАТИНОЦИТАМИ. СЕКРЕТИРУЕМЫЕ КЕРАТИНОЦИТАМИ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮТ НА РОСТ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЛАНОЦИТОВ, А ТАКЖЕ ПРОЦЕССЫ МЕЛАНОГЕНЕЗА. МЕЛАНОЦИТ ВЫДЕЛЯЕТ И САМ РЕАГИРУЕТ НА МНОЖЕСТВО ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА, ЕГО МОЖНО РАССМАТРИВАТЬ КАК ИММУНОКОМПЕТЕНТНУЮ КЛЕТКУ КОЖИ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ МОДУЛИРОВАТЬ ОТВЕТНУЮ РЕАКЦИЮ ПРИ РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ [3].

под влиянием определенных состояний, например беременности или сахарного диабета. Центральными внутренними факторами-регуляторами меланогенеза являются меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ) и адренокортикотропный гормон (АКТГ) — продукты распада проопиомеланокортина, синтезируемые в гипофизе. Однако не менее важной является местная система регуляции меланогенеза. Определяющее влияние принадлежит иммунной системе кожи, к которой, помимо лимфоцитов, нейтрофилов, тучных клеток, эозинофилов, клеток Лангерганса, стали относить также кератиноциты и меланоциты благодаря их способности продуцировать широкий спектр регуляторных молекул, участвующих в иммунной защите кожи.

Примечательно, что в процессах иммунной защиты и меланогенеза задействованы одни и те же сигнальные молекулы, среди которых:

- **интерлейкины (ИЛ)** — ИЛ-1 секретируется кератиноцитами и меланоцитами, ИЛ-6 синтезируется фибробластами и меланоцитами, оба интерлейкина дозозависимо снижают активность тирозиназы и ингибируют пролиферацию меланоцитов, угнетая меланогенез;
- **ФНО- α (фактор некроза опухолей α)** — присутствует в эпидермисе и дерме здоровой кожи, вызывает дозозависимое снижение активности тирозиназы, а также снижает продукцию меланина;
- **ТФР- β (трансформирующий фактор роста β)** — снижает активность тирозиназы;
- **интерфероны (ИФ)** — ИФ- α продуцируется макрофагами и лимфоцитами, ИФ- β — фибробластами, эпителиоцитами, обе разновидности интерферонов сти-

мулируют меланогенез, ИФ- γ обладает угнетающим действием;

- **эндотелин-1 (ЕТ-1)** — активатор гена MITF, необходимого для дифференцировки и функционирования меланоцитов, стимулирует меланогенез и пролиферацию меланоцитов;
- **транскрипционный фактор p53** — вызывает выработку МСГ кератиноцитами и стимуляцию меланогенеза [4].

В случае дисбаланса механизмов регуляции нарушается пигmentообразование и развивается дисхромия — состояние, при котором естественный цвет кожи меняется: при гипермеланозе кожа становится темнее вследствие усиления меланогенеза и накопления меланина, при гипомеланозе — светлее по причине снижения количества меланина. Современная классификация нарушений пигментации представлена в табл. 1.

Рассмотрим особенности функционирования иммунной системы кожи для таких характерных представителей групп дисхромий, как мелазма, пигментный невус и витилиго (табл. 2).

При гиперpigментации имеет место повышенное содержание CD95+ клеток и, как следствие, ослабление апоптоза и увеличение числа меланоцитов.

Процесс формирования витилиго, особенно активно выраженный, протекает с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), изменением состояния антиоксидантной системы и иммунитета, а также характеризуется избыточным апоптозом.

Иммунологические исследования свидетельствуют о выраженных изменениях иммунной системы у больных витилиго и гипермеланозами. Состояние клеточного и гуморального звеньев, иммунологической резистентности и неспецифического ответа иммунной защиты у больных с витилиго и гиперpigментацией указывают на существование взаимосвязи между иммунологическими параметрами и клинической картиной дисхромии [5–8].

Приоритетная роль в процессах возникновения нарушений пигментации принадлежит фотоиммунным механизмам, что обуславливает необходимость комплексного лечения дисхромий. К средствам, обладающим как фотопротекторным, так и иммуномодулирующим свойством, относятся полифеноны — мощные природные антиоксиданты, входящие в состав экстракта папоротника *Polypodium leucotomos* (*P. leucotomos*).

К ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМУ ГИПЕРМЕЛАОЗУ
МОЖНО ОТНЕСТИ ЗАГАР — ЗАЩИТНОЕ
УСИЛЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ И НАКОПЛЕНИЕ
МЕЛАНИНА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ
УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧЕЙ. ДРУГИЕ ТИПЫ
ДИСХРОМИЙ ИМЕЮТ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ХАРАКТЕР, ПРЕДСТАВЛЯЯ СОБОЙ ГЕТЕРОГЕННУЮ
ГРУППУ НАРУШЕНИЙ ВРОЖДЕННОГО
И ПРИОБРЕТЕННОГО ХАРАКТЕРА.

Таблица 1. Классификация нарушений пигментации

Гипермеланозы	Гипомеланозы
ПЕРВИЧНЫЕ	
<ol style="list-style-type: none"> Врожденные гипермеланозы: невус пигментный, лентиго юношеское, недержание пигмента. Наследственные гипермеланозы: веснушки, меланизм, лентигиноз наследственный, лентигиноз периорифициальный, или синдром Лейтца – Егерса – Турена. Приобретенные гипермеланозы <ul style="list-style-type: none"> Ограниченные гипермеланозы: хлоазма, мелазма, линейная пигментация лба, пигментный околосотовый дерматит Брука, каротинодермия. Диффузные гиперпигментации: болезнь Аддисона и другие эндокринные меланодермии, кахексическая меланодермия. Токсическая гиперпигментация: меланоз Риля, сетчатая пигментная пойкилодермия лица и шеи, токсическая меланодермия Хоффмана – Хабермана, медикаментозные меланодермии. Артифициальные гипермеланозы: актиническая меланодермия, мраморная пигментация кожи Бушке – Эйхорна, паразитарная меланодермия. 	<ol style="list-style-type: none"> Врожденные гипомеланозы <ul style="list-style-type: none"> Отдельные заболевания: беспигментный невус, альбинизм тотальный, альбинизм частичный, альбинизм неполный, пьебалдизм. Врожденные синдромы с депигментацией: туберозный склероз, или синдром Бурневилля – Прингля. Наследственные синдромы: синдром Чедиака – Штейнбринка – Хигаси, или наследственная гигантская зернистость лейкоцитов Варденбурга – Кляйна, синдром Менде, синдром Титце, синдром Зипровски – Марголиса. Идиопатические синдромы: синдром Алессандрини, синдром Фогта – Коянаги – Харада. Приобретенные гипомеланозы: витилиго.
ВТОРИЧНЫЕ	
<ol style="list-style-type: none"> Постинфекционная меланодермия: сифилитическая меланодермия, туберкулезная меланодермия. Поствоспалительные меланодермии: красный плоский лишай, ограниченный нейродермит, узловатая почесуха, склеродермия, крапивница, экзема, пиодермия, буллезные дерматозы. 	<ol style="list-style-type: none"> Постинфекционные гипохромии: отрубевидный лишай, простой лишай, сифилитическая лейкодерма, лепрозная лейкодермия. Поствоспалительные гипохромии: псориаз обыкновенный, красная волчанка, склеродермия, нейродермит, парапсориаз.

Таблица 2. Сопоставление путей патогенеза мелазмы, пигментного невуса и витилиго [5, 6]

Мелазма, пигментный невус	Витилиго
<ul style="list-style-type: none"> Снижение общего числа Т-лимфоцитов, преимущественно Т-супрессоров Повышение числа Т-хелперов Повышение IgG, IgA, IgM Повышение концентрации α-МСГ и АКТГ, снижение концентрации кортизола 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение числа Т- и В-лимфоцитов, Т-супрессоров; в очаге поражения повышенено количество CD4+ лимфоцитов, цитотоксичных CD8+ лимфоцитов, дендритных клеток Снижение числа меланинсодержащих клеток Снижение IgG, IgA, IgM Снижение концентрации α-МСГ и АКТГ, повышение концентрации кортизола

ЭКСТРАКТ ПАПОРОТНИКА *P. LEUCOTOMOS*: АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ, МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Использование растительных компонентов с выраженным антиоксидантными свойствами представляет большой интерес в отношении снижения риска кожных заболеваний, вызванных УФ-излучением. Полифенолы — биологически активные вещества, издревле используемые для лечения самых разных болезней. В современной медицине полифенолы также получили свое признание благодаря многочисленным исследованиям, подтвердившим их клиническую пользу для здоровья [9–11]. Одним из представителей растительного мира, содержащим сразу несколько полифенолов с выраженным антиоксидантными свойствами, является *P. leucotomos* (*P. augeum*) (рис.1).

P. leucotomos представляет собой разновидность папоротников, произрастающих в тропиках и субтропиках восточной части Северной и Южной Америки. Растение

использовалось в народной центральноамериканской медицине при многих болезнях.

Благодаря высокому содержанию фенольных компонентов *P. leucotomos* является мощным антиоксидантом. В экстракте папоротника (ЭП) *P. leucotomos* содержатся:

Рис. 1. Папоротник *P. leucotomos*

- фенольные кислоты (феруловая, кофейная, ванилиновая, кумаровая, хлорогеновая, 3,4-дигидроксибензойная и др);
- флавоноиды — растительные пигменты, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами;

- сахара (фруктоза, манноза, глюкоза).

В табл. 3 приводятся свойства, благодаря которым он оказывает фотозащитное действие, вмешиваясь сразу в несколько звеньев патологических изменений. Схематически механизм действия экстракта представлен на рис. 2.

Таблица 3. Фотозащитные эффекты экстракта *P. leucotomos* [10, 12]

Деструктивное воздействие УФ	Защитные эффекты ЭП
Повреждение ДНК	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ингибирование ДНК-мутаций ■ Снижение количества делеций митохондриальной ДНК ■ Ингибирование накопления пиримидиновых димеров ■ Снижение 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина
Воспаление	<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерферонов и ФНО) ■ Повышение уровня противовоспалительных интерлейкинов ■ Ингибирование провоспалительных транскрипционных факторов AP1 и NF-κB, снижение экспрессии генов COX-2 и синтазы оксида азота, благодаря чему происходит ингибирование инфильтрации кожи лейкоцитами, расширения и образования сосудов, а также повышение выживаемости фибробластов и кератиноцитов
Иммуносупрессия	<ul style="list-style-type: none"> ■ Защита дендритных клеток кожи (клетки Лангерганса) и крови от апоптоза ■ Предотвращение истощения популяции клеток Лангерганса ■ Ингибирование фотоизомеризации транс-урокановой кислоты ■ Торможение окисления глутатиона в клетках крови и эпидермисе
Фотоканцерогенез	<ul style="list-style-type: none"> ■ Нейтрализация оксида азота и АФК (особенно синглетного кислорода, пероксида водорода и супероксидного радикала) ■ Ингибирование цепной реакции перекисного окисления липидов мембран – сохранение целостности фибробластов и кератиноцитов ■ Увеличение количества p53+ клеток, оптимизация процессов reparации ДНК и апоптоза, снижение пролиферации клеток эпидермиса и риска неоплазии ■ Стимуляция синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP) ■ Усиление антиоксидантной способности плазмы
Повреждение внеклеточного матрикса	<ul style="list-style-type: none"> ■ Повышение продукции эластина и коллагенов I, III и V типов путем активации экспрессии гена ТФР-β ■ Предотвращение нарушений структуры и адгезивных свойств фибробластов

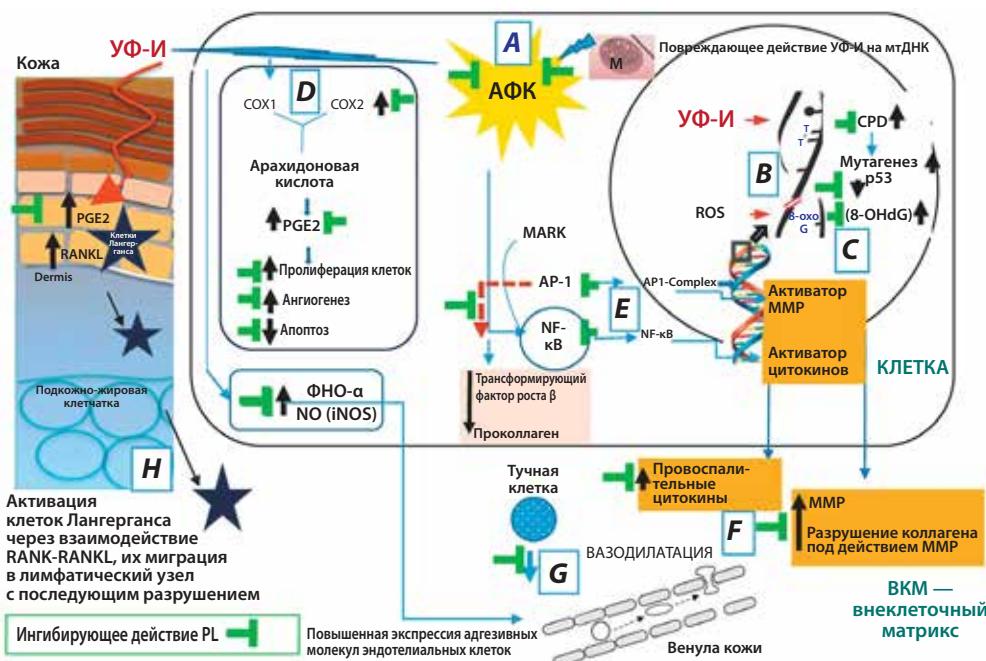


Рис. 2. *P. leucotomos* как средство фотоиммунной защиты [10]

(A) препятствует провоспалительным механизмам воздействия УФ-И, включая перекисное окисление липидов и формирование активных форм кислорода (АФК); (B) уменьшает УФ-повреждение ДНК; (C) стимулирует экспрессию антионкогена p53 и его активацию; (D) ингибирует вызванное УФ повышение уровня фермента COX-2; (E) сокращает УФ-индексированную транскрипцию ядерных факторов AP-1 и NF-κB; (F) снижает выработку MMP; (G) уменьшает выраженность воспаления и вазодилатации; (H) ингибирует иммуносупрессивное действие УФ в пределах кожи. Черные стрелки обозначают повышение или понижение показателей под действием УФ-И.

Сокращения: АФК — активные формы кислорода; мтДНК — митохондриальная ДНК; УФ-И — ультрафиолетовое излучение; ВКМ — внеклеточный матрикс; CPD (cyclobutane pyrimidine dimers) — циклобутан-пиримидиновые димеры; MMP (matrix metalloproteinase) — матриксная металлопротеиназа; MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) — митоген-активируемая протеинкиназа; AP-1 — активирующий белок 1; NF-κB (nuclear factor kappa B) — ядерный фактор «каппа-биг»; ТФР-β — трансформирующий фактор роста β; COX — фермент циклоксигеназы; PGE2 — простагландин E2; ФНО-α — фактор некроза опухолей α; iNOS (inducible nitric oxide synthase) — индуцируемая синтаза оксида азота; RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) — рецептор-активатор ядерного фактора «каппа-биг»; RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора «каппа-биг».

Экстракт начал использоваться в качестве основного или дополнительного средства лечения кожных заболеваний еще с 1970-х годов. За это время накопилось достаточно свидетельств об эффективности и безопасности

применения ЭП (табл. 4). Обратимся к результатам одних из последних исследований применения ЭП при нарушениях пигментации [7–9, 13, 15].

Таблица 4. Результаты клинических исследований применения экстракта *P. leucotomos* при нарушениях пигментации

Нозологическая форма	Дозировка ЭП	Характеристика исследования	Результаты
Мелазма	Внутрь 480 мг 2 р/день [7]	Одноцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование: 40 человек с диагнозом мелазма на протяжении 12 недель проходили терапию по схеме средство с SPF 50 + крем с 4% гидрохиноном + плацебо или средство с SPF 50 + крем с 4% гидрохиноном + ЭП (внутрь).	Индекс mMASI (характеризует площадь поражения и тяжесть мелазмы) к 12 нед существенно снизился по сравнению с плацебо-группой. Индексы меланина и эритемы: наблюдалась положительная динамика значений в обеих группах без значимой статистической разницы. Опросник качества жизни при мелазме (MelasQoL): улучшение в ЭП-группе по сравнению с плацебо. Визуальная оценка экспертом: стойкие улучшения в обеих группах без значимой статистической разницы.
	Внутрь 240 мг 3 р/день [8]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование: 40 человек на протяжении 12 недель проходили лечение по схеме SPF 55 + ЭП или SPF 55 + плацебо.	Индекс MASi: снижение в обеих группах без значимой статистической разницы. Индекс меланина: повышение в группе ЭП с 28% улучшением по сравнению с 13,8% в плацебо-группе. MelasQoL: минимальные изменения в обеих группах.
	Сведения не предоставлены [9]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование: выборка 21 человек, 12 недель пациенты принимали SPF 45 + ЭП или SPF 45 + плацебо.	Индекс MASi: существенное снижение в группе ЭП по сравнению с плацебо. Визуальная оценка эксперта: заметные улучшения в группе ЭП встречались приблизительно в 3 раза чаще.
Витилиго	Внутрь 720 мг/день + дополнительно 720 мг за час до фототерапии [13]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование: 19 пациентов с генерализованной формой витилиго, 19 здоровых участников контрольной группы; 12 недель пациенты с витилиго проходили лечение ПУВА + ЭП (внутрь) или ПУВА + плацебо.	T-лимфоциты: в группе ПУВА + ЭП наблюдалось значительное повышение показателя CD8+CD45RA и уменьшение доли CD25+, HLA-DR+ и CD8+CD45RO+, что свидетельствует об ингибировании патологической активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Показатель репигментации (>50%) значительно выше в группе ПУВА + ЭП
	Внутрь 250 мг 3 р/день [15]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование: 50 пациентов с витилиго на протяжении 25–26 недель проходили лечение nbUVB + ЭП (внутрь) или nbUVB + плацебо.	Показатель репигментации был существенно выше в группе nbUVB + ЭП (50%) по сравнению с группой nbUVB + плацебо (19%).
	Внутрь 480 мг 1 р/день [9]	Рандомизированное двойное открытое исследование: 57 пациентов с генерализованной формой витилиго на протяжении 6 месяцев проходили лечение по схеме nbUVB + ЭП (29) или nbUVB (28).	Показатель репигментации был существенно выше в группе nbUVB + ЭП (40%) по сравнению с монотерапией nbUVB (22%).



Рис. 3. Клиническая эффективность ЭП при мелазме [7]
Клиническая картина на 28, 56, 84 день лечения. (А) Пациент проходил лечение по схеме средство с SPF 50 + крем с 4% гидрохиноном + плацебо. (Б) Пациент проходил лечение по схеме средство с SPF 50 + крем с 4% гидрохиноном + ЭП (внутрь).

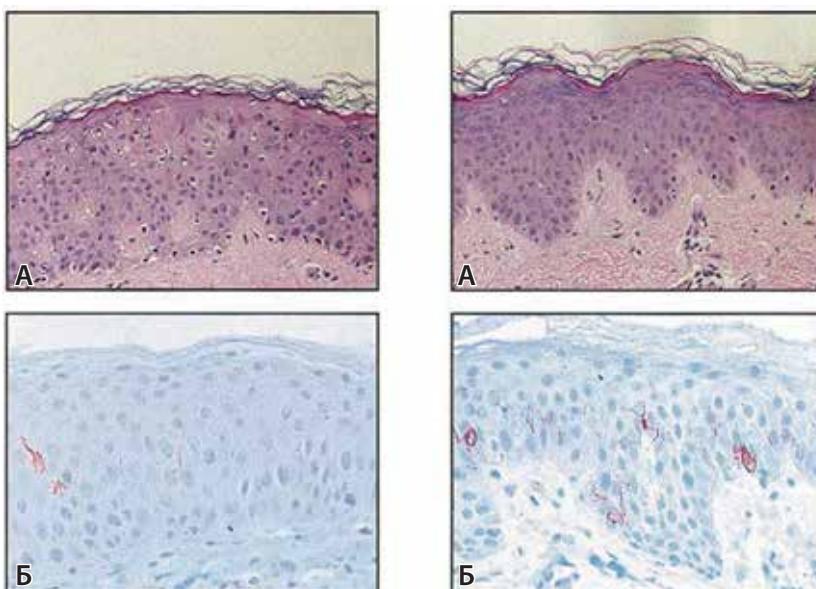


Рис. 4. Гистологическая картина парной биопсии образца кожи после монотерапии ПУВА (слева) и ПУВА + ЭП (справа) [14]

При использовании ЭП снижается число пораженных УФ клеток, нарушений клеточного деления, микровезикуляции, вакуолизации (А), сохраняется морфология и численность клеток Лангерганса (Б).

Как можно убедиться, благодаря своим фотопротекторным и иммуномодулирующим свойствам ЭП допустимо использовать в составе терапии даже таких противоположных патологических состояний, как мелазма и витилиго, улучшая иммунный статус в зависимости от характера нарушений (рис. 3).

При анализе научных публикаций не было обнаружено работ, посвященных исследованию применения ЭП при лечении других форм дисхромий. На основании схожих механизмов патогенеза можно предположить, что принципы использования ЭП в составе комбинированной терапии мелазмы будут применимы и в отношении терапии вторичных поствоспалительных гипермеланозов [9].

Следует особо упомянуть роль ЭП в комбинации с фототерапией. На данный момент УФ-терапия применяется более чем при 30 заболеваниях кожи (псориаз, атопиче-

ский дерматит, витилиго, красный плоский лишай и др.). Благодаря своим антиоксидантным, антимутагенным, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектам ЭП может сглаживать или устранять побочные эффекты ПУВА и nbUVB, преумножая клиническую пользу последних (рис. 4) [14].

Результаты метаанализа клинических и доклинических исследований применения ЭП за 40-летний период свидетельствуют о высоком профиле безопасности: ЭП назначался внутрь в дозе от 120 до 1080 мг, только у 2% пациентов отмечались нежелательные явления в виде зуда или нарушения работы желудочно-кишечного тракта [16]. Исследования продолжительного применения препарата на протяжении 90 [17] и 60 [18] дней также подтверждают безопасность ЭП и его эффективность в устраниении деструктивных эффектов УФ.



ЛИНИЯ СРЕДСТВ HELIOCARE® — МЕСТНАЯ И СИСТЕМНАЯ ФОТОИММУННАЯ ЗАЩИТА

Заложенные природой фотозащитные свойства ЭП во-плотились в линии средств HELIOCARE®, созданной на основе биологически активного комплекса **Fernblock®**.

Fernblock® представляет собой концентрированный водорастворимый экстракт листьев папоротника *P. leucotomos*. Разработка препарата велась испанским концерном IFC (после ребрендинга с 2018 г. название компании — Cantabria Labs) совместно с Гарвардской медицинской школой и ведущими международными экспертами в области дерматологии и фотозащиты, в том числе Томасом Фицпатриком.

Препараты линии HELIOCARE® обладают фотозащитными свойствами с широким спектром покрытия благодаря комбинации химических и физических фильтров, которые оберегают от УФ-А/В-излучения, и **Fernblock®** — специального фотопротекторного щита от инфракрасного и видимого излучения.

Надо отметить, что технология изготовления комплекса **Fernblock®** была запатентована, средства HELIOCARE® являются единственными препаратами на основе экстракта *P. leucotomos*, протестированными и одобренными ведущими американскими и международными дерматологами. Немаловажным представляется тот факт, что именно комплекс **Fernblock®** использовался в клинических исследованиях свойств *P. leucotomos*, подтвердивших его клиническую пользу и безопасность.

В серию HELIOCARE® входят следующие средства.

Линия препаратов Heliocare 360

- HELIOCARE 360° Mineral Fluid SPF 50+ Sunscreen
- HELIOCARE 360° Gel Oil-Free Dry Touch SPF 50 Sunscreen
- HELIOCARE 360° Fluid Cream SPF 50+ Sunscreen

Действие: фотоиммунозащита широкого спектра (от УФ-А/В-излучения, ИК-излучения, видимого света) с усиленной антиоксидантной и восстанавливающей активностью на основе технологии **Fernblock® FC** и **Bioshield System** (SPF 50+).

Активные ингредиенты: **Fernblock®**, феруловая кислота, кофейная кислота, экстракт физалиса, экстракт листьев зеленого чая, витамины E, F, аргинин, экстракт резуховидки Талия, фитосфингозин HCl.

Показания: патологии, связанные с воздействием солнечного излучения, фоточувствительность, фотостарение, пигментация.

Крем Heliocare® Ultra 90

Действие: максимальная фотоиммунозащита от УФ-А/В-излучения (SPF 90) и устранение деструктивных фотоэффектов.

Активные ингредиенты: **Fernblock®**, экстракт зеленого чая, витамин Е, лизат микрококка, фитосфингозин.

Показания: очень светлая кожа, защита для фоточувствительных типов кожи, фотодерматозы, рак кожи в анамнезе, при лечении препаратами, вызывающими фотосенсибилизацию, предупреждение гиперпигментации, после агрессивных процедур (пилинг, лазер, дермабразия), витилиго, актинический кератоз.

Линия препаратов Heliocare® Color SPF 50

- Heliocare Color Sun Touch Hydragel SPF 50
- Heliocare Color Gelcream Light SPF 50
- Heliocare Color Compact SPF 50 Sunscreen

Действие: тональные фотоиммунопротекторы для ежедневного применения с высокой степенью защиты от УФ-А/В-излучения (SPF 50).

Активные ингредиенты: **Fernblock®**, алоэ барбаденсис, гиалуроновая кислота, токоферол ацетат, экстракт камелии китайской, бисаболол, сквален, глицин сои, бета-ситостерол.

Показания: фоточувствительная кожа, гиперпигментация / предотвращение гиперпигментации, защита кожи после агрессивных косметических процедур, маскировка дефектов кожи (покраснение, раздражение, экхимозы, расширенные сосуды), длительное пребывание на солнце в жарком климате.

Капсулы Heliocare® для приема внутрь

Действие: фотоиммунозащита «изнутри» от деструктивного солнечного воздействия, повышают эритематозный порог чувствительности кожи, препятствуют фотостарению.

- Капсулы Heliocare® Purewhite Radiance MAX 240

Активные ингредиенты: **Fernblock®** (240 мг), экстракт граната (100 мг), цистин (100 мг), витамин C (40 мг), ниацинамид (8 мг).

Показания: неравномерный тон лица, гиперпигментация, лентиго, потеря тонуса и эластичности кожи, морщины, адьювант в антивозрастных и депигментирующих протоколах после процедур (пилинг, лазер, дермабразия).

■ Капсулы Heliocare Ultra-D

Активные ингредиенты: Fernblock® (480 мг), витамин D (5 мкг), лютеин, витамины С и Е, ликопин.

Показания: защита для фоточувствительных типов кожи, фотодерматозы, рак кожи в анамнезе, при лечении препаратами, вызывающими фотосенсибилизацию, предупреждение гиперпигментации, после процедур (пилинг, лазер, дермабразия), недостаток витамина D.

- при фотодерматозах;
- для защиты фоточувствительных типов кожи в весенний и летний период (фототип I-II);
- для кожи с признаками преждевременного старения;
- после агрессивных эстетических процедур и лечения ретиноидами;
- при риске возникновения рака кожи, при злокачественных новообразованиях кожи, после химиотерапии.

Флюид HELIOCARE – Advanced Spray SPF 50

Действие: фотоиммунозащита высокой степени для кожи тела (SPF 50).

Активные ингредиенты: Fernblock®, лизат микрококка, экстракт листьев зеленого чая, лецитин, молочная кислота.

Показания: патологии, связанные с воздействием солнечного излучения, фоточувствительность, фотостарение, пигментация, защита всей поверхности тела при длительном пребывании на солнце (прогулки по берегу, пляжный волейбол и т. д.), идеален для пребывания на песке (песок не прилипает к телу).

Препараты линии HELIOCARE® особо рекомендуются: в качестве дополнения к фототерапии заболеваний кожи;

- в составе комплексного лечения нарушений пигментации и последующей профилактики рецидивов;

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внимательное отношение к пациентам подразумевает комплексный подход к проблеме. Часто лечение и профилактика заболеваний требуют изменения образа жизни, что зачастую и оказывается самым сложным. Ежедневный уход за фоточувствительной кожей, мотивированное поведение, направленное на защиту от агрессивного солнечного излучения в весенний и летний период, — установки, которые мы должны сформировать у пациентов с нарушениями пигментации. Линия средств Heliocare может не только использоваться в составе комбинированной терапии дисхромий, но и в дальнейшем сопровождать пациентов, помогая им совершать этот несложный и крайне необходимый труд – заботу о своем здоровье.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Mello S.A., Finlay G.J., Baguley B.C., Askari-an-Amiri M.E. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci* 2016; 17(7).
2. Yamaguchi Y., Hearing V.J. Melanocytes and Their Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(5).
3. Fitzpatrick T.B. Human melanogenesis. The Tyrosinase Reaction in Pigment Cell Neoplasms, with Particular Reference to the Malignant Melanoma; Preliminary Report. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952; 65(4): 379–391.
4. Slominski A., Tobin D.J., Shibahara S., Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *J Physiol Rev* 2004; 84(4): 1155–228.
5. Исмайлова Р.Г. Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи. Вестник Российской академии медицинских наук 2014; 69(1–2): 85–92.
6. Бежанидзе З. Гормональные и иммунологические показатели при дисхромиях кожи. Автореферат. Тбилиси: Тбилисский государственный медицинский университет, 2006.
7. Goh C.-L., Chuah S.Y., Tien S., et al. Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Polypodium Leucotomos Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; 11(3): 14–19.
8. Ammar M.A., Lopez I., Perese F. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Oral Polypodium leucotomos Extract as an Adjunct to Sunscreen in the Treatment of Melasma. *JAMA Dermatol* 2013; 149(8): 981–983.
9. Nestor M., Bucay V., Callender V., et al. Polypodium leucotomos as an Adjunct Treatment of Pigmentary Disorders. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7(3): 13–17.
10. Parrado C., Mascaraque M., Gilaberte Y., et al. Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions. Photoaging and Skin Cancers, a Review. *Int J Mol Sci* 2016; 17(7): 1026.
11. Dzialo M., Mierziak J., Korzun U., et al. The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): 160.
12. Zatra E., Coleman C., Arad S., et al. Polypodium leucotomos extract decreases UV-induced Cox-2 expression and inflammation, enhances DNA repair, and decreases mutagenesis in hairless mice. *Am J Pathol* 2009; 175 (5): 1952–61.
13. Reyes E., Jaén P., de las Heras E., et al. Systemic immunomodulatory effects of Polypodium leucotomos as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: A pilot study. *J Dermatol Sci* 2006; 41(3): 213–216.
14. Middelkamp-Hup M.A., Pathak M.A., Parrado C., et al. Orally administered Polypodium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(1): 41–49.
15. Middelkamp-Hup M.A., Bos J.D., Rius-Díaz F., et al. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(7): 942–950.
16. Winkelmann R.R., Del Rosso J., Rigel D.S. Polypodium leucotomos extract: a status report on clinical efficacy and safety. *J Drugs Dermatol* 2015; 14(3): 254–261.
17. Murbach T.S., Béres E., Vértesi A., et al. A comprehensive toxicological safety assessment of an aqueous extract of Polypodium leucotomos (Fernblock®). *Food Chem Toxicol* 2015; 86: 328–341.
18. Nestor M.S., Berman B., Swenson N. Safety and efficacy of oral Polypodium leucotomos extract in healthy adult subjects. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8(2): 19–23.

Троценко Т.В.

Косметика anti-pollution: снимите смог с лица!

Более 80% населения, проживающего в городских районах, подвергается воздействию загрязнения воздушной среды, уровень которого превышает предельные значения, установленные ВОЗ. Уровень загрязнения городского воздуха в период с 2008 по 2013 г. на глобальном уровне повысился на 8% [1]. Это явление характерно для всех регионов мира. Вместе с индустриализацией в нашу жизнь пришло нежелательное, но вполне ожидаемое ее последствие — загрязнение окружающей среды. И кожа, как один из основных барьерных органов, не могла остаться в стороне. Новая линия средств anti-pollution создана для защиты кожи от деструктивного действия загрязненной окружающей среды, профилактики преждевременного старения, усиления собственной антиоксидантной системы, восстановления кожи после повреждений, вызываемых внешними факторами. Линия средств, разработанная концерном Cantabria Labs (Испания) на основе экстракта экстремофильного растения *D. antarctica* (EDAFENCE[®]), способна защитить кожу от широкого спектра внешних загрязнителей.

Ключевые слова: средства anti-pollution, антиоксидантная защита, *D. antarctica*, EDAFENCE[®]

ЖРЕБИЙ ГОРОДСКОЙ ЖИЗНИ — О ЧЕМ МЫ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ

Мы зачастую не осознаем, какую цену придется заплатить за желаемые блага. Комфорт городских квартир и доступность фабричных товаров, вереница машин, несущихся в попытке сэкономить драгоценные минуты жизни своих хозяев, прохладный воздух офисов. Наши города растут, фабрики дымят, магазины пестрят вожделенными покупками — жизнь в ритме большого города под аккомпанемент монотонного шума техники и мерцание экрана. Но, в отличие от литературного персонажа Дориана Грея, мы не имеем в распоряжении волшебного портрета, который бы старел и изменялся вместо нас, — образ нашей жизни беспристрастно меняет наш внешний облик. Тусклый цвет лица, преждевременное старение, склонность к акне и воспалению — типичные дерматологические проблемы городского жителя.

НЕВИДИМЫЙ ВРАГ — ОПАСНЫЙ ВРАГ. ОСНОВНЫЕ ПОЛЛЮТАНТЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Об актуальности данной проблемы свидетельствуют результаты масштабного исследования влияния загрязнения окружающей среды на возрастные изменения кожи лица, проведенные в Китае — стране с одним из самых высоких уровней загрязнения воздуха. На протяжении 15 лет проводилась сопоставительная оценка возрастных изменений кожи лица в двух группах женщин (возраст 25–45 лет): 102 участницы из промышленного города Баодин (уровень загрязнения воздуха умеренный, некоторые загрязнители могут представлять опасность для людей) и 102 участницы из менее загрязненного города Далянь (незначительное загрязнение воздуха, показатели в пределах нормы) (рис. 1) [2, 3]. Анализу подвергались 26 признаков из 3 групп на основе детальных фотоснимков участниц исследования: морщины и текстура кожи, нарушения пигментации и пористость/купероз кожи. Выраженность каждого признака оценивалась 15 экспертами и независимой группой из 80 женщин, которые субъективно должны были оценить по фотографии

Троценко Татьяна Викторовна

Врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист, ООО «Астрея»,
Москва

на правах рекламы



Рис. 1. Фотохимический смог над Пекином (Бэйцзин), концентрация в воздухе PM_{2,5} в 7,3 выше безопасной [3]

участниц предположительный возраст, здоровый/нездровый характер внешности, естественный/тусклый цвет лица. У жительниц загрязненного города Баодин отмечалось клинически выраженное усугубление 8 оцениваемых признаков (5 из них характеризовали структуру кожи, 3 относились к нарушениям пигментации) в сравнении со второй группой участниц. Независимая группа характеризовала внешний вид женщин из промышленного города как менее здоровый и допускала погрешность в определении возраста в сторону увеличения.

Исследование влияния загрязнения окружающей среды на биохимические показатели функционирования кожи, проведенное в Шанхае, также не обнадеживает [4]. У жителей сельскохозяйственного района Чунмин в сравнении с жителями Шанхая кожа характеризовалась более высоким показателем содержания в кожном секрете сквалена — ненасыщенного углеводорода, выполняю-

щего множество важнейших функций, в том числе ответственного за создание на поверхности кожи защитной гидролипидной мантии. Также отмечалась более прочная сцепленность (когезия) кератиноцитов между собой, свидетельствующая о состоятельности барьерной функции кожи, и низкое содержание молочной кислоты.

Итак, что же это за коварные, зачастую невидимые поллютанты и откуда они берутся? Поллютанты считаются любые агенты физического, химического или биологического характера, имеющиеся в окружающей среде и оказывающие негативное влияние на здоровье и качество жизни человека, а также естественное функционирование экосистемы (рис. 2). Поллютанты можно разделить на загрязнители воздуха, воды, почвы и источники шума. Остановимся более подробно на поллютантах, оказывающих существенное влияние на здоровье кожи (табл. 1).

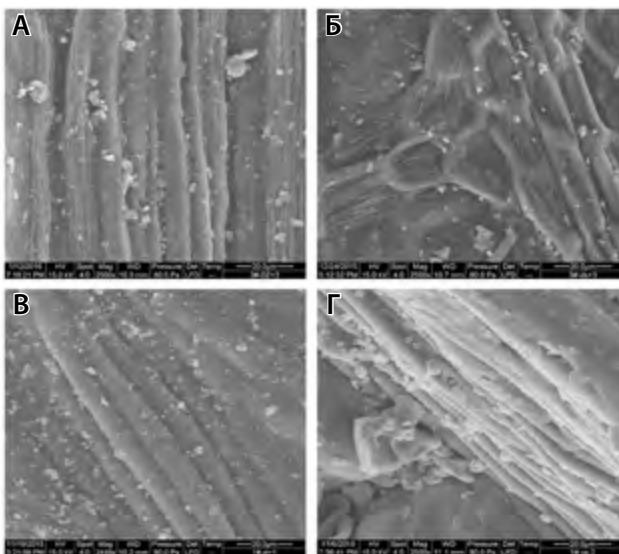


Рис. 2. Микрофотография поверхности листьев с расположенным на ней PM_{2,5}: А — эвкалипция, Б — липа, В — яблоня, Г — вяз приземистый [5]

КЛАСС ОПАСНОСТИ — ПОКАЗАТЕЛЬ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЙ СТЕПЕНЬ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ АТМОСФЕРНЫЙ ВОЗДУХ [6]. ВЕЩЕСТВА ДЕЛЯТСЯ НА СЛЕДУЮЩИЕ КЛАССЫ ОПАСНОСТИ:
1-Й КЛАСС — ЧРЕЗЫЧАЙНО ОПАСНЫЕ (ОЗОН);
2-Й КЛАСС — ВЫСОКООПАСНЫЕ (СЕРОВОДОРОД, ФОРМАЛЬДЕГИД, ФЕНОЛ, БЕНЗОЛ, СТИРОЛ);
3-Й КЛАСС — ОПАСНЫЕ (ДИОКСИД АЗОТА, ОКСИД АЗОТА, ДИОКСИД СЕРЫ, ТОЛУОЛ, ПАРАКСИЛОЛ, ЭТИЛБЕНЗОЛ);
4-Й КЛАСС — УМЕРЕННО ОПАСНЫЕ (ОКСИД УГЛЕРОДА, АММИАК, НАФТАЛИН).

Таблица 1. Характеристика основных веществ-поллютантов [6–26]

Наименование/класс опасности	Источник	Последствия воздействия на кожу	Исследования
Твердые частицы (Particulate Matters, PM) , класс опасности 3: маленькие твердые или жидкие частицы, которые находятся в воздухе помещений и открытых пространств во взвешенном состоянии, могут акумулировать на своей поверхности другие загрязнители: <ul style="list-style-type: none"> ■ PM10 – частицы диаметром 10 мкм и менее; ■ PM2,5 – частицы диаметром 2,5 мкм и менее; ■ ультрадисперсные частицы – частицы диаметром менее 0,1 мкм (<100 нм). <p>Чем меньше частицы, тем легче они проникают в организм человека.</p>	Выбросы промышленных предприятий, выбросы автотранспорта (преимущественно дизельного), строительные работы, пыль с заасфальтированных участков территорий и незадернованных участков почв.	<p>При попадании на кожу PM способствуют развитию окислительного стресса и воспалительных реакций, что приводит:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ к преждевременному старению; ■ возникновению пигментных пятен и телеангиэкзазий; ■ манифестации или усугублению атопического дерматита и других аллергических заболеваний. 	<p>Выборка: 189 жителей сельской местности, средний возраст 74 года, показатель загрязнения воздуха PM 225,7 кг в год на км²; 211 городских жителей, средний возраст 74,3 года, показатель загрязнения воздуха PM 899,9 кг в год на км².</p> <p>Результаты: у жителей города наблюдалось на 20% большее число пигментных пятен на щеках и на 22% – в области лба, а также большая выраженность носогубных складок [12].</p>
Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – это органические соединения, образующиеся при сжигании и переработке органического сырья: нефтепродуктов, угля, древесины, мусора, пищи, табака и др. Наиболее известные представители ПАУ: бензантрацен, бензпирен, антрацен, нафталин. <p>1–4-й класс опасности в зависимости от вещества.</p>	Предприятия энергетического комплекса, автомобильный транспорт, химическая и нефтеперерабатывающая промышленность, сфера приготовления пищи, лесные пожары.	<p>Индукции окислительного стресса, стимуляция пролиферации меланоцитов через воздействие на AhR-рецепторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ канцерогенез; ■ гиперпигментация; ■ акнеподобная сыпь (хлоракне). 	<p>В ходе исследования канцерогенного действия ПАУ на кожу мышей был выявлен выраженный канцерогенный потенциал бензпирена, дibenзохризена и смеси: экстракт каменноугольной смолы + конденсат сигаретного дыма + экстракт выхлопных газов [13].</p>
Летучие органические соединения (ЛОС): бензол, толуол, этиanol, ксиол, стирол, формальдегид и др. <p>2–3-й класс опасности в зависимости от вещества.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Продукты химической промышленности: пестициды, краски и лаки, чернила, клеи, чистящие вещества, косметика и парфюмерия и др. ■ Продукты сгорания топлива. <p>Под воздействием солнечного света ЛОС приводят к образованию озона или смога.</p>	<p>Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1β), которые способствуют развитию воспалительных и аллергических реакций, включая атопический дерматит.</p>	<p>Увеличение концентрации бензола на 1 млрд⁻¹ сопровождалось усугублением симптомов атопического дерматита на 27,38% [14].</p>
Оксиды: <ul style="list-style-type: none"> ■ азота (NO, NO₂, класс опасности 2–3-й); ■ серы (SO₂, класс опасности 3-й); ■ углерода (класс опасности 4-й). 	Автотранспорт, теплоэнергетика, предприятия нефтехимической отрасли.	<p>Активизируют образование свободных радикалов, которые окисляют белки и липиды тканей, полиненасыщенные жирные кислоты, что приводит к нарушению барьерной функции кожи.</p> <p>Способствуют проявлению/усугублению атопического дерматита, экземы, гиперпигментации.</p>	<p>Повышение концентрации NO₂ в воздухе на 10 мкг/м³ ассоциировалось с увеличением числа пигментных пятен на щеках на 25% у участниц европеоидной расы и на 24% – у китайянок.</p> <p>Различные исследования указывают на связь повышения концентрации оксидов азота и серы с заболеваемостью и выраженностю симптомов АД [15].</p>

Окончание табл. 1

Наименование/класс опасности	Источник	Последствия воздействия на кожу	Исследования
Тяжелые металлы: свинец, цинк, кадмий, ртуть.	Непосредственным источником являются предприятия по производству цветных металлов и сплавов, нефтепереработки, автомобильный транспорт, химическая промышленность, тепловые электростанции, работающие на угле, бытовые отходы. Тяжелые металлы выпадают в виде осадков, поступают в организм с продуктами питания, вдыхаются из воздуха.	Способны накапливаться в органах и тканях, оказывать острое/хроническое токсическое действие вплоть до летального исхода. Обладают канцерогенным действием. Некоторые тяжелые металлы накапливаются в коже и ее придатках, вызывая различные заболевания, в том числе злокачественные новообразования: цинк, мышьяк, серебро («аргироз» – голубоватое окрашивание кожи) и др.	Иллюстрацией к действию тяжелых металлов на здоровье человека могут быть исследования воздействия мышьяка на подопытных животных и культуры клеток человека [16].
Озон (класс опасности 1-й).	Образуется в атмосфере под действием солнечного излучения из предшественников природного или антропогенного характера (выбросы автотранспорта и промышленности).	Сильнейший окислитель, способствует образованию свободных радикалов, нарушению барьерной функции кожи, снижению концентрации витамина Е и С, нарушению нормальной микрофлоры кожи. Все вышеперечисленное способствует: <ul style="list-style-type: none"> ■ преждевременному старению; ■ развитию гиперпигментации; ■ развитию/усугублению экземы, атопического дерматита; ■ камедоногенезу, усугублению угревой болезни. 	При моделировании условий воздействия повышенной концентрации озона на кожу (испытуемые находились в специальной камере с концентрацией озона, в 2 раза превышающей среднюю [0.8 ppm]) отмечалось: <ul style="list-style-type: none"> ■ 70% снижение концентрации витамина Е в роговом слое; ■ 50% уменьшение количества микрофлоры кожи [17]. Также отмечается связь повышенного уровня тропосферного озона и усугубления симптомов крапивницы, экземы и контактного дерматита [18].
Солнечное излучение	–	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оксидательный стресс; ■ хроническое воспаление; ■ аниогенез; ■ аномальное ремоделирование внеклеточного матрикса; ■ мутация ДНК; ■ иммуносупрессия 	Многочисленные исследования указывают на значительную роль компонентов солнечного излучения в патогенезе: <ul style="list-style-type: none"> ■ злокачественных новообразований кожи; ■ пигментных расстройств; ■ фотостарения (рис. 3, 4) [22-26]

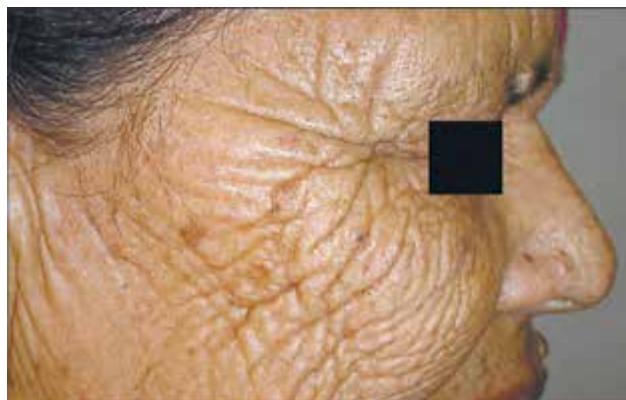


Рис. 3. Преждевременное старение, солнечный эластоз у женщины 40 лет, проживающей в горной местности [11]

ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВЗВЕШЕННЫЕ ЧАСТИЦЫ, ОСОБЕННО МЕЛКИЕ ЧАСТИЦЫ РАЗМЕРОМ МЕНЕЕ 10 МКМ (PM10), ОТНЕСЕНЫ К ПРИОРИТЕТНЫМ ЗАГРЯЗНЯЮЩИМ ВЕЩЕСТВАМ, ПОСТУПАЮЩИМ В АТМОСФЕРНЫЙ ВОЗДУХ, ПО УРОВНЮ ВЛИЯНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ [6].

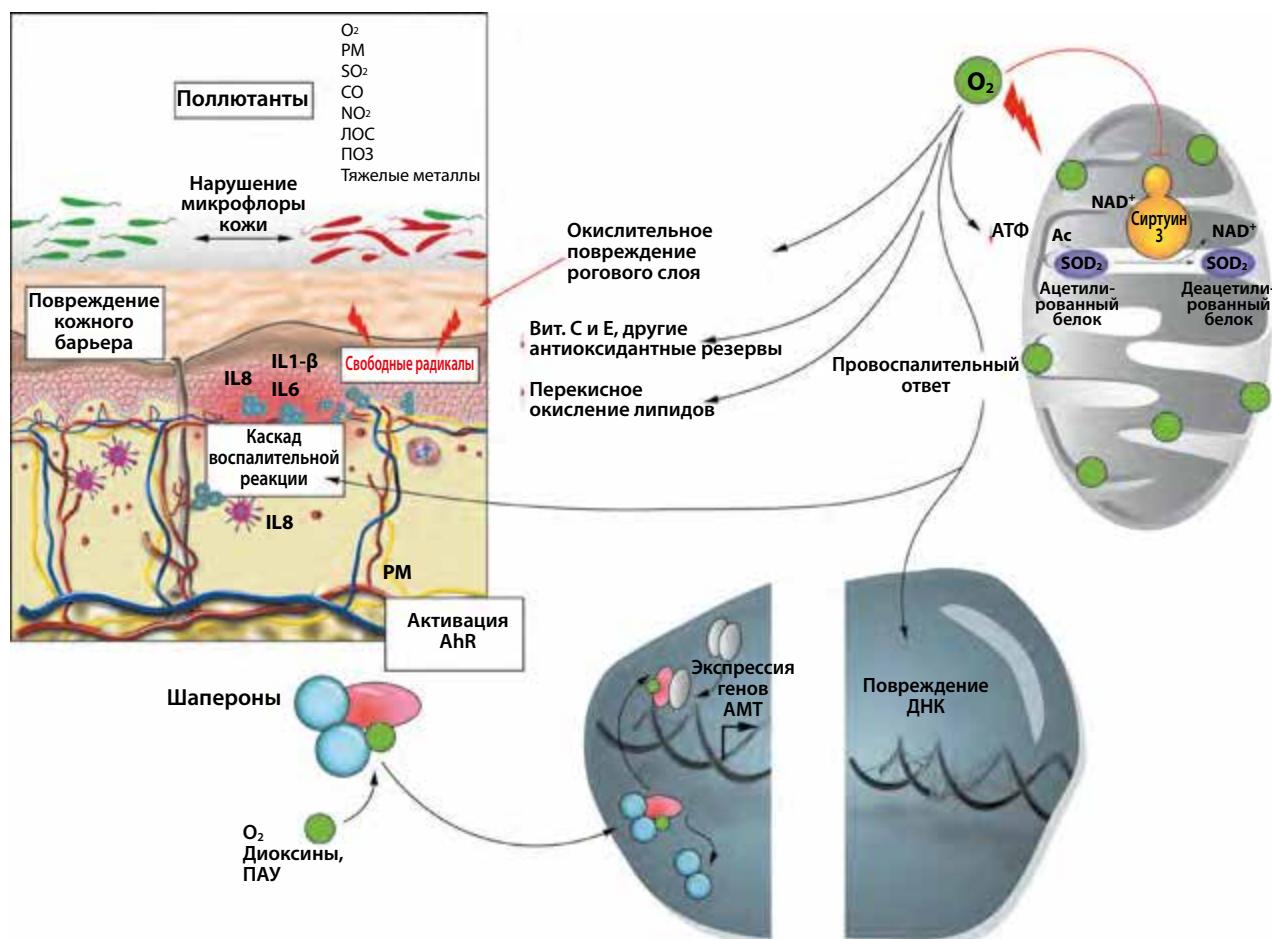


Рис. 4. Механизмы деструктивного воздействия внешних загрязнителей на кожу [8]

Внешние поллютанты оказывают повреждающее действие на кожу через индукцию образования свободных радикалов, запуска воспалительного каскада в коже, активации зависимого от AhR (фактор транскрипции, регулирующий клеточную пролиферацию, воспалительные процессы, меланогенез) механизма, нарушения микрофлоры кожи. К примеру, длительное воздействие повышенной концентрации озона приводит к повреждению рогового слоя, продукции свободных радикалов. Также озон истощает ферментные и неферментные резервы антиоксидантов кожи, в большей степени это касается уровней витамина Е и С. В митохондриях озон вызывает снижение уровня АТФ и сиртуина 3, задействованных в связывании свободных радикалов. Другие виды поллютантов стимулируют провоспалительные реакции, что приводит к повышению уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, которые, в свою очередь, активируют хемотаксис гранулоцитов и фагоцитов.

Сокращения: AhR (aryl hydrocarbon receptor) — арил-углеводородный рецептор, ЛОС — летучие органические соединения, ПОЗ — персистирующие органические загрязнители, АТФ — аденоинтрифосфат, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, АМТ — аминометилтрансфераза, ПАУ — поликалические ароматические углеводороды.

Деструктивное действие различных поллютантов чаще всего является одновременным, взаимодополняющим, синергичным и реализуется посредством одинаковых механизмов (рис. 4).

Данные процессы объясняют роль загрязнителей окружающей среды в преждевременном старении кожи, увеличении заболеваемости и усугублении симптомов кожных заболеваний. Могут ли стены и окна защитить нас от поллютантов?

ОКАЗЫВАЕТСЯ, ЗДАНИЯ ТОЖЕ «БОЛЕЮТ»

Согласно выводам специалистов ВОЗ, «качество воздуха, характерное для внутренней среды различных построек и сооружений, оказывается более важным для здоровья человека и его благополучия, чем качество воздуха вне помещения». Около 80% времени в среднем современ-

го человека вынужден находиться внутри помещений. По данным экологического мониторинга, половина территории города Москвы является «проблемной» по уровню загрязнения атмосферного воздуха частицами класса PM10.

ный человек вынужден находиться внутри помещений. Датский профессор Оле Фангер, специалист по загрязнению внутренней среды помещений, ввел термин «синдром больного здания» (Sick Building Syndrome, SBC) — появление различных жалоб и признаков нарушения здоровья у людей вскоре после вселения в только что построенные новые административные или жилые здания.

Основной причиной возникновения SBC считается увеличение степени герметичности (уменьшение притока на-

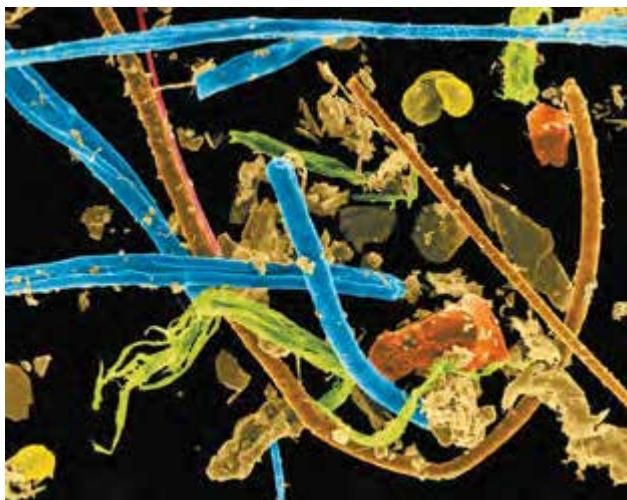


Рис. 5. Домашняя пыль [27]

Домашняя пыль содержит шерсть домашних животных (темно-коричневый цвет), пыльцу (желтый), части растений (зеленый), мертвые клетки кожи (светло-коричневый), частицы почвы и минеральные вещества (оранжевый), волокна ткани (голубой), нити паутины (розовый).

ружного воздуха) и широкое применение синтетических материалов при строительстве и меблировке современных, в первую очередь офисных, зданий. SBC характеризуется жалобами на слабость, повышенную утомляемость, головные боли, раздражение конъюнктивы глаз, слизистых оболочек носа и горла, нарушение вкусовых ощущений, сухость/покраснение кожи, зуд, чувство жжения. Симптомы расстройства здоровья у людей возникают при нахождении в помещениях, в которых предельно допустимая концентрация поллютантов не превышает общепринятых значений. Вероятной причиной SBC является эффект синергизма токсического действия десятков, а то и сотен органических веществ различных химических классов, присутствующих в воздушной среде помещений (рис. 5). Нельзя не отметить также стрессовое воздействие монотонного шума техники, мерцание экранов мониторов, сухость воздуха и температурные перепады, связанные с работой кондиционеров, повышение высотности зданий [28, 29].

Редкий человек располагает свободой выбирать условия окружающей среды, в которой ему приходится жить и работать, но некоторым загрязнителям мы сами любимо предоставляем право на существование рядом с нами.

ДЫМ, КОТОРЫЙ ОЧЕНЬ «ДОРОГО» НАМ ОБХОДИТСЯ

Доказано, что сигаретный дым является фактором, лежащим в основе многочисленных хронических и злокачественных заболеваний. Сигаретный дым представляет собой многокомпонентный аэрозоль, в состав которого,

ЕЖЕГОДНО ОКОЛО 400 ТЫС. РОССИЯН УМИРАЮТ ОТ БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С КУРЕНИЕМ. ТАБАЧНЫЙ ДЫМ СОДЕРЖИТ ОКОЛО 4000 ВЕЩЕСТВ, РАЗЛИЧНЫМ ОБРАЗОМ ДЕЙСТВУЮЩИХ НА ОРГАНИЗМ, В ТОМ ЧИСЛЕ БОЛЕЕ 40 КАНЦЕРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ 12 ВЕЩЕСТВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ РАЗВИТИЮ РАКА (КОКАНЦЕРОГЕНОВ) [33].

помимо прочих веществ, входят активные формы кислорода, активные формы азота, свободные радикалы — основные виновники окислительного стресса и его последствий, а также ингибирования антиоксидантных механизмов. Химические составляющие сигаретного дыма усиливают трансдермальную потерю воды, дегенеративные процессы в соединительной ткани кожи, в том числе способствуют расщеплению коллагеновых и эластиновых волокон посредством активации матриксных металлопротеиназ 1 и 3.

Среди негативных последствий курения для здоровья кожи назовем следующие.

- **Ускорение процессов старения.** Характерные особенности кожи получили название «лицо курильщика»: серый оттенок кожи, увеличение количества морщин в 5 раз, снижение тонуса кожи век (усталые глаза), меньшая выраженность подкожно-жировой клетчатки, провисание кожи щек, купероз, сухость. При сопоставлении критериев возрастных изменений кожи было отмечено, что характер морщин 40-летнего курильщика соотносится с таковым у 70-летнего некурящего человека.
- **«Комедоны курильщика»:** табачный дым содержит мицрочастицы, которые, оседая на коже, приводят к закупориванию ее пор. Также никотин способен стимулировать комедоногенез путем влияния на ацетилхолин-никотиновые рецепторы эпидермальных кератиноцитов (рис. 6).
- **Повышение риска развития псориаза.**
- **Повышение риска злокачественных новообразований кожи** [30–32].



Рис. 6. Комедоны курильщика [11]

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 30 ЛЕТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В МИРЕ УВЕЛИЧИЛАСЬ В 2–3 РАЗА, ПО БОЛЬШЕЙ ЧАСТИ ЭТО КОСНУЛОСЬ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ [14].

Приходится сделать неутешительные выводы, что даже в своем микроокружении мы не находимся в безопасности. Учитывая особенности окружающей нас действительности и современный ритм жизни, надо честно признать, что здоровье и красота требуют, чтобы над ними потрудились. Образ жизни, характер питания, индивидуальный подбор препаратов по уходу за кожей оказывают непосредственное воздействие на организм в целом, а кожа является прямым отражением его состояния. Быть здоровым, красивым, ухоженным — это решение, которое полностью зависит от нас.

КОСМЕТИКА ANTI-POLLUTION КАК СРЕДСТВО БОРЬБЫ С ВРАЖДЕБНЫМИ ФАКТОРАМИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Признание проблемы — это уже первый шаг к ее решению. Именно в странах Азии, где проблема загрязнения окружающей среды стоит наиболее остро, появилась потребность в специфической защите кожи — средствах anti-pollution. Специально подобранные ингредиенты направлены на обеспечение комплексного ухода за кожей в условиях длительного воздействия многочисленных деструктивных факторов.

Полноценный уход за кожей anti-pollution включает следующие этапы:

- 1) очищение;
- 2) антиоксидантная защита;
- 3) поддержание оптимального уровня увлажнения;
- 4) усиление барьерной функции эпидермиса;
- 5) УФ-защита;
- 6) восстановление повреждений.

Тревожные звоночки об ухудшении экологической обстановки в Великобритании обратили внимание англичан на косметически средства anti-pollution, что привело к увеличению продаж средств до 3 млн фунтов, по данным на сентябрь 2017 г.: цифра относительно небольшая, но имеющая стабильный прирост. Тенденция к выбору средств данной линии постепенно увеличивается как в Европе, так и в США. По мнению Марии Коронадо (Maria Coronado), старшего эксперта компании Euromonitor International (Великобритания), принимая во внимание рост обеспокоенности потребителей влиянием загрязнения окружающей среды на здоровье и внешность, можно ожидать повышения популярности средств anti-pollution в ближайшие несколько лет на рынке косметических средств. Препараты на растительной основе с антиоксидантными свойствами имеют перспективу стать самым востребованным продуктом, особенно в мультикультурных странах с развивающимся рынком [34].

Косметические средства на основе природных компонентов заслуженно вызывают доверие. В природе существуют поразительные примеры адаптации. Среди них — полихрофильные растения, способные выживать в самых враждебных условиях окружающей среды. Одним из успешных способов использования природных уникальных свойств и современных технологий является разработанная испанским концерном Cantabria Labs линия средств на основе экстракта луговика антарктического (*Deschampsia antarctica*), прорастающего на береговой территории Антарктики.

УРОКИ АДАПТАЦИИ ОТ *Deschampsia antarctica*

Низкие температуры, высокое содержание солей в почве, дефицит источников воды и, конечно, высокая интенсивность УФ-излучения — это Антарктика. Наличие озоновой дыры увеличивает общее количество УФ-лучей (преимущественно УФ-В), достигающих поверхности Земли. На клеточном уровне интенсивное воздействие УФ-В приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), окисляющих белки, липиды и другие биомолекулы, что вызывает нарушение функционирования и целостности клеточных мембран и ферментных систем, а также мутагенез и нарушение клеточного цикла. Связывание активных форм кислорода позволяет контролировать окислительный стресс. Колебание интенсивности УФ-В-излучения в течение дня и года привело к формированию защитных механизмов у прорастающих в Антарктике растений. Растение *Deschampsia antarctica* (*D. antarctica*), луговик антарктический, наиболее успешно колонизировало береговую часть Антарктики, несмотря на суровые климатические условия (рис. 7).

D. antarctica имеет в распоряжении как ферментную, так и неферментную антиоксидантные системы, позволяющие эффективно обезвреживать свободные формы кислорода.

- **Ферментная система:** супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида кислорода (O_2^-) в пероксид водорода (H_2O_2), затем каталаза, аскорбат пероксидаза и общая пероксидаза преобразуют пероксид водорода в воду (H_2O).
- **Неферментная система** включает вещества с антиоксидантными свойствами и прямой способностью поглощать УФ-В-волны, выполняя роль фотозащитных фильтров, — фенольные компоненты, флавоноиды, эфиры гидроксикоричной кислоты.

В качестве иллюстрации адаптационных способностей *D. antarctica* можно привести результаты исследования воздействия высокой дозы УФ-В и характера воз-



Рис. 7. Луговик антарктический (*Deschampsia antarctica*)



Рис. 8. Фотография образцов *D. antarctica*, подвергшихся на протяжении суток интенсивному облучению УФ-В, в сравнении с контрольными образцами: в начале исследования (А; $t = 0$), через 24 ч (Б; $t = 24$) [35]

никающих изменений. В течение суток исследуемые образцы *D. antarctica* получили высокую суточную дозу УФ-В-облучения 21,4 кДж/м²/день, контрольные образцы — 1,7 кДж/м²/день.

Уровень активных форм кислорода у контрольных образцов оставался в пределах нормы. У растений, подвергшихся стрессовому воздействию, максимальный уровень АФК наблюдался через 3 ч после начала облучения с последующим снижением до исходного значения в течение 12 ч, что наглядно отражает эффективность антиоксидантной защиты *D. antarctica*. Каких-либо нарушений функционального состояния или структуры растений обнаружено не было (рис. 8) [35].

Специалистами концерна Cantabria Labs по специальной запатентованной технологии был получен экстракт *D. antarctica* EDAFENCE®. Особая технология экстракции обеспечивает получение и сохранение биологически активных компонентов: флавоноидов, феноловых кислот, хинной кислоты, поли-, олиго- и моносахаридов.

Матричные (оригинальные) экземпляры были собраны с разрешения Antarctic Treaty Governing Agency, контролирующего сохранение уникальной антарктической биосфера, последующая культивация *Deschampsia antarctica* происходит в строго контролируемых условиях на собственной производственной базе Cantabria Labs в Уругвае. Экстракт EDAFENCE® (EDA®) сохраняет те особенные свойства, которые позволяют *D. antarctica* жить в экстремальных условиях окружающей среды.

Согласно результатам лабораторных исследований, EDA® способен оказывать аналогичное защитное действие на кожу человека, предотвращая ее репликативное старение и связанные с ним эффекты. В ходе исследования культура молодых фибробластов человека подвергалась воздействию пероксида водорода (H_2O_2) — антиоксиданта, обуславливающего преждевременное старение под воздействием внешних факторов [36]. За 24 ч до применения H_2O_2 в среду исследуемой части фибробластов был внесен EDA®, далее изучению подверглись основные маркеры преждевременного старения — морфологические изменения, снижение клеточной пролиферации и синтеза ДНК, повышение уровня SA- β -Gal (β -галактозидаза, ассоциированная с преждевременным старением) и экспрессии некоторых характерных для преждевременного старения белков, включая сиртуин 1, ламин A/C, PCNA, редокс-активный белок тиоредоксина 2.

Для культивированных в среде с EDA® фибробластов было характерно:

- замедление процессов старения (снижение экспрессии возрастных маркеров, таких как бета-галактозидазы, p53 и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2);
- повышение экспрессии Sirt1, способствующей клеточной пролиферации;
- отсроченное репликативное старение фибробластов, сохранение их возможности делиться, повышение экспрессии гена, кодирующего PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток);
- повышение выживаемости культуры дермальных фибробластов человека (ДФЧ) под воздействием различных деструктивных внешних факторов (рис. 9–12);

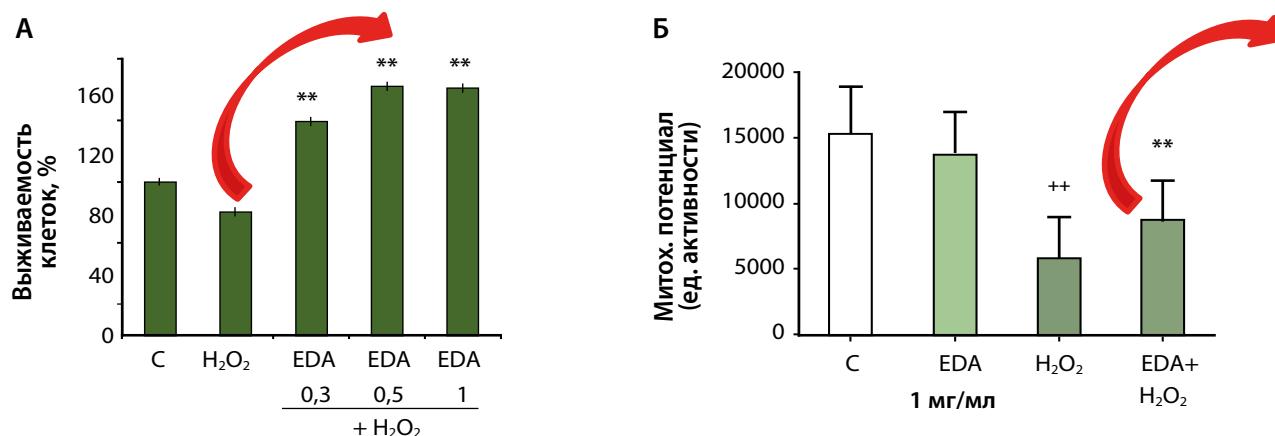


Рис. 9. Эффективность EDAFENCE® против оксидантов (пероксид водорода)

А. Воздействие пероксидом водорода (H_2O_2) на фибробласти человека снижает выживаемость клеток на 20%, предварительное использование EDAFENCE® способствует выживаемости клеток и даже увеличивает ее в сравнении с контрольным образцом.

Б. Воздействие пероксида водорода ослабляет потенциал митохондриальной мембраны. Предварительная обработка культуры клеток 1 мг/мл EDAFENCE® перед воздействием H_2O_2 усиливает потенциал митохондриальной мембраны.

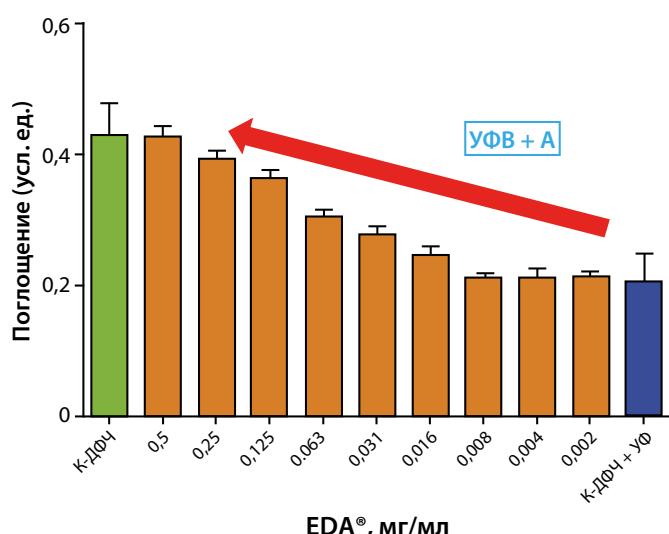


Рис. 10. Влияние EDA® на выживаемость фибробластов в условиях воздействия УФ-излучения

Влияние УФ-излучения было изучено путем сравнения выживаемости контрольной культуры дермальных фибробластов человека (К-ДФЧ) с/без воздействия УФ и ДФЧ, культивированных в среде с разной концентрацией EDA® (от 0,002 до 0,5 мг/мл).

- восстановление способности клеток к передвижению (рис. 13).
- увеличение экспрессии генов, кодирующих синтез коллагена I типа и эластина (рис. 14);
- уменьшение экспрессии ММП.

Полученные результаты позволяют рассматривать EDAFENCE® как терапевтическое средство для защиты от деструктивных факторов окружающей среды и предотвращения обусловленного ими преждевременного старения.

Таким образом, EDAFENCE® может удовлетворить не реализованную потребность в надежной защите и помочь нашей коже в противостоянии агрессивным факторам загрязненной окружающей среды. На основе EDA® было создано новое поколение защитных и восстанавливающих средств — линии Endocare C Ferulic EDAFENCE® и Neoretin Rejuvemax.

Линия средств Endocare C Ferulic EDAFENCE®: комбинация антиоксидантов и факторов роста

В живых организмах антиоксиданты никогда не действуют в одиночку, а составляют взаимовосстанавливающие и взаимодополняющие композиции. Учитывая этот факт, разработчики средств Endocare C Ferulic EDAFENCE® включили в рецептуру несколько антиоксидантов, а также факторы роста, действующие в химическом и биологическом синергизме друг с другом. В состав защитной антиоксидантной регенерирующей сыворотки входят следующие активные ингредиенты: 3-O-этиласкорбиновая кислота, фильтрат секрета улитки (SCA®), гиалуроновая кислота, экстракт *D. antarctica* (EDAFENCE®), феруловая кислота, аргинин (табл. 2).

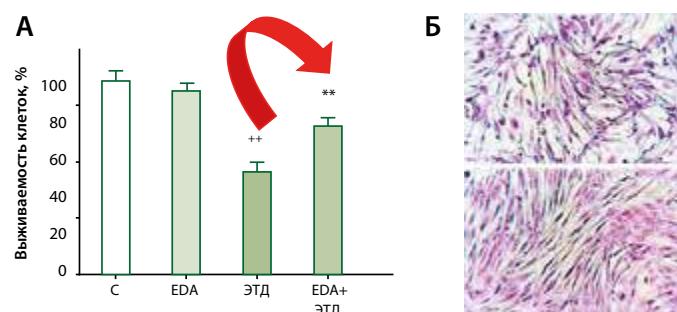


Рис. 11. Влияние EDA® на выживаемость фибробластов в условиях воздействия экстрактом табачного дыма

А. Воздействие на фибробlastы человека экстрактом табачного дыма (ЭТД) в течение 3,5 ч снижает выживаемость клеток почти на 50%, в то время как предварительная обработка 10 мг/мл EDAFENCE® частично препятствует отмиранию клеток, вызванному табачным дымом.

Б. В результате воздействия ЭТД количество живых клеток уменьшается, нарушаются порядок их расположения и они приобретают аномальную, хаотичную морфологию. Предварительная обработка экстрактом EDAFENCE® позволяет сохранить правильно организованную структуру фибробластов.

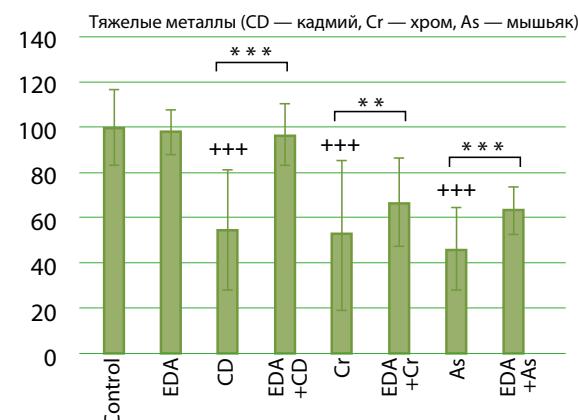


Рис. 12. Влияние EDA® на выживаемость фибробластов в условиях воздействия тяжелых металлов

Воздействие различных концентраций тяжелых металлов (кадмий, хром, арсенит натрия) на фибробlastы человека в течение 24 ч уменьшило выживаемость клеток на 50%. Предварительная обработка EDA® (5 мг/мл) вызвала полную нормализацию жизненного цикла клеток.

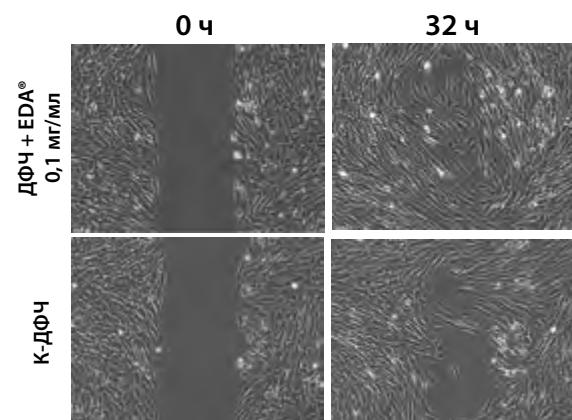


Рис. 13. Миграционная способность фибробластов

Миграционную способность дермальных фибробластов человека (ДФЧ) оценивали на основе анализа процесса заживления ран. Клетки, культивированные в среде, содержащей 0,1 мг/мл EDA®, характеризовались повышенной способностью к передвижению по сравнению с контрольными клетками (состояние оценивалось через 16, 24 и 32 ч).

Таблица 2. Активное «ядро» средств Endocare C Ferulic EDAFENCE®

EDAFENCE® (1%)	Этиласкорбиновая кислота (10%)	Феруловая кислота (0,5%)	Факторы роста SCA® (10%)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокирует активацию рецепторов AhR; ■ защищает от свободных радикалов и АФК; ■ ингибирует воспалительный каскад; ■ укрепляет барьерную функцию рогового слоя 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Нейтрализует активные формы кислорода (АФК); ■ оказывает противовоспалительное действие; ■ осветляет пигментацию; ■ стимулирует синтез коллагена; ■ сокращает длину и глубину морщин 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Повышает фотозащитный потенциал витамина С и его химическую стабильность 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Стимулирует производство коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты; ■ стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов; ■ восстанавливает морфологию фибробластов; ■ способствует обновлению и реорганизации внеклеточного матрикса

	<p>Сыворотка Endocare C Ferulic EDAFENCE® может быть рекомендована:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ для ежедневного применения с целью защиты кожи от загрязняющих и стрессовых факторов окружающей среды, приводящих к преждевременному старению; ■ усиления собственной антиоксидантной системы; восстановления кожи после деструктивного действия неблагоприятных факторов; ■ разглаживания кожи, повышения ее упругости и эластичности.
---	--

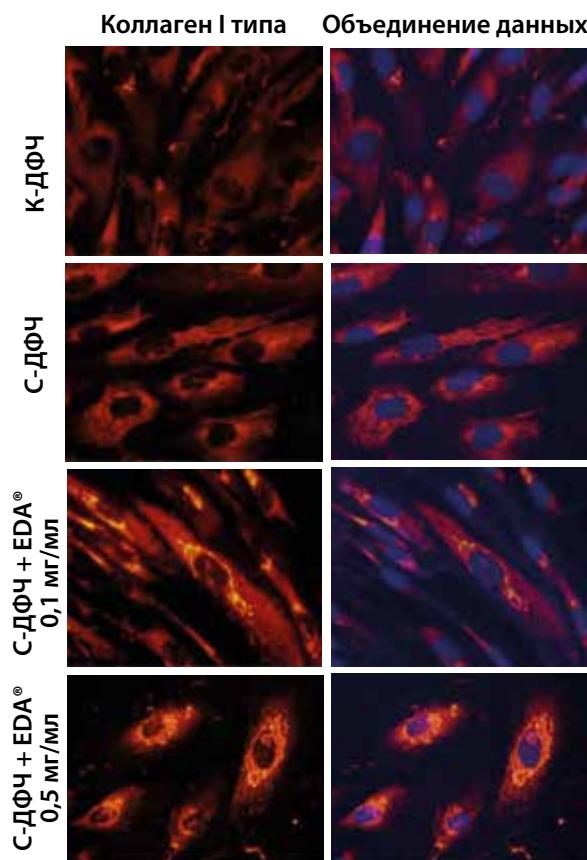


Рис. 14. Активация синтеза коллагена и эластина в сенесцентных дермальных фибробластах человека под воздействием EDA®

В норме при переходе фибробластов в сенесцентное (стареющее) состояние (сенесцентные дермальные фибробlastы человека, С-ДФЧ) снижается секреция ими компонентов внеклеточного матрикса. Клетки, культивируемые в среде, содержащей 0,1 и 0,5 мг/мл EDA®, экспрессировали большее количество коллагена I типа и эластина, чем не перешедшие в сенесцентное состояние контрольные фибробласты (К-ДФБ). На рисунке представлены полуколичественные данные иммунофлуоресцентного анализа, отраженные в относительных значениях.

Линия средств Neoretin Rejuvemax (RETINSHERE® + EDAFENCE®)

Средства Neoretin Rejuvemax сочетают в себе комплекс биологических активных веществ с многосторонним действием:

- **EDAFENCE®**, способствующий защите и восстановлению поврежденной кожи в результате агрессивного воздействия факторов окружающей среды (УФ-А/В излучения, экстремальных температур, основных поллютантов);
- **RETINSHERE® Technology** — концентрированную комбинацию ретиноидов высокой степени толерантности (гидроксипинаколона ретиноат, ретинол в гликоферах и микроспонжах для комплексной прогрессивной ретинизации кожи), позволяющих устраниить тонкие и средние морщины, гиперпигментацию, сухость, а также способствующих выравниванию текстуры кожи;
- дополнительные активные ингредиенты (ниацинамид, витамин С, трегалоза, таурин, бисаболол и др.) — обеспечивают омолаживающее, депигментирующее, успокаивающее и увлажняющее действие, разглаживают кожу, улучшают ее текстуру.

Линия средств Neoretin Rejuvemax представлена следующими средствами (рис.15).

- **Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream** — дневной защитный крем с ретинолом

Активные ингредиенты: гидроксипинаколона ретиноат, ретинол в микроспонжах и гликоферах, ниацинамид, витамин С, экстракт *D. antarctica*, гиалуроновая кислота, витамин Е, трегалоза, таурин.

Описание: легкий, быстро впитывающийся крем для омоложения и ежедневной защиты кожи от преждевременного старения.

■ **Neoretin Rejuvemax Transition Cream** — омолаживающий крем-транзит с ретинолом

Активные ингредиенты: экстракт *D. antarctica*, ниацинамид, гиалуроновая кислота, витамин С, ретинол в микроспонжах и гликоферах, гидроксипинаколона ретиноат, витамин Е, трегалоза, таурин.

Описание: очень комфортный крем с реструктурирующими, защитными, смягчающими и увлажняющими свойствами обеспечивает максимальную толерантность кожи в процессе ретинизации.

■ **Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel** — омолаживающий гель с ретинолом

Активные ингредиенты: ретинол в микроспонжах и гликоферах, гидроксипинаколона ретиноат, ниацинамид, гиалуроновая кислота, экстракт *D. antarctica*, аскорбиновая кислота, бисаболол, витамин Е.
Описание: шелковистый гель для кожи, не адаптированной к ретинолу, включает ретиноловый комплекс RETINOSPHERE® в оптимальной концентрации для эффективного обновления кожи, улучшения ее текстуры, разглаживания морщин.

■ **Neoretin Rejuvemax Gel Intense** — омолаживающий интенсивный гель с ретинолом

Активные ингредиенты: ретинол в микроспонжах и гликоферах, гидроксипинаколона ретиноат, ниацинамид, гиалуроновая кислота, экстракт *D. antarctica*, аскорбиновая кислота, бисаболол, витамин Е.
Описание: интенсивный гель шелковистой текстуры для кожи, адаптированной к ретинолу, содержит высокую концентрацию ретиноидов и обеспечивает интенсивное действие для достижения быстрых и видимых результатов омоложения.

Средства линии **Neoretin Rejuvemax** предназначены для устранения и профилактики возрастных изменений, уменьшения количества и глубины морщин, стимуляции клеточного обмена и обновления, повышения уровня увлажненности кожи, восстановления ее барьерной функции.



Схема применения системы NeoRetin REJUVEMAX:

Кожа, АДАПТИРОВАННАЯ к ретиноидам	
1-я и 2-я неделя:	☀ днем: NeoRetin DAY DEFENSE CREAM 🌙 вечером: 2 ночи – NeoRetin TRANSITION CREAM, 1 ночь – NeoRetin GEL INTENSE, 3 ночи – NeoRetin TRANSITION CREAM, 1 ночь – NeoRetin GEL INTENSE.
3-я и 4-я неделя:	☀ днем: NeoRetin DAY DEFENSE CREAM 🌙 вечером: (при хорошей толерантности кожи): чередовать NeoRetin GEL INTENSE с NeoRetin TRANSITION CREAM через день.
Со второго месяца:	☀ днем: NeoRetin DAY DEFENSE CREAM 🌙 вечером (при хорошей толерантности): 2 ночи – NeoRetin GEL INTENSE, 1 ночь – NeoRetin TRANSITION CREAM, 3 ночи – NeoRetin GEL INTENSE, 1 ночь – NeoRetin TRANSITION CREAM.
Кожа, НЕ АДАПТИРОВАННАЯ к ретиноидам	
1-я и 2-я неделя:	☀ днем: NeoRetin DAY DEFENSE CREAM 🌙 вечером: 2 ночи – NeoRetin TRANSITION CREAM, 1 ночь – NeoRetin GEL, 3 ночи – NeoRetin TRANSITION CREAM, 1 ночь – NeoRetin GEL.
3-я и 4-я неделя:	☀ днем: NeoRetin DAY DEFENSE CREAM 🌙 вечером (при хорошей толерантности кожи): чередовать NeoRetin GEL с NeoRetin TRANSITION CREAM через день.
Со второго месяца:	☀ днем: NeoRetin DAY DEFENSE CREAM 🌙 вечером (при хорошей толерантности): 2 ночи – NeoRetin GEL, 1 ночь – NeoRetin TRANSITION CREAM, 3 ночи – NeoRetin GEL, 1 ночь – NeoRetin TRANSITION CREAM.

Heliocare Purewhite Radiance MAX 240 — Биологически активная добавка к пище «Белизна и сияние кожи»: 2 капсулы в день в течение 3–6 мес

Рис. 15. Линия средств Neoretin Rejuvemax [37–38]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В XIX в. идеалом красоты являлась «болезненная женственность» — бледность и серые тени под глазами достигались с помощью уксуса и лимонной кислоты. Сегодня, в противоположность тенденциям прошлого, нам приходится прилагать усилия, чтобы сохранить свое здоровье и естественную красоту наперекор угнетающему действию загрязненной окружающей среды и быстротечного времени. Средства anti-pollution не могут улучшить экологическую обстановку, их роль позаботиться о нас, пока мир не сделается хоть чуточку чище.

ЛИТЕРАТУРА

1. Материалы сайта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) <http://www.who.int>
2. Flament F, Bourakba N, Nouveau S, et al. A severe chronic outdoor urban pollution alters some facial aging signs in Chinese women. A tale of two cities. *Int J Cosmet Sci* 2018.
3. Dominici F, Greenstone M, Sunstein C. R. Particulate Matter Matters. *Science* 2014; 344(6181): 257–259.
4. Lefebvre M.A., Pham D.M., Boussouira B, et al. Consequences of urban pollution upon skin status. A controlled study in Shanghai area. *Int J Cosmet Sci* 2016; 38(3): 217–223.
5. Lixin C, Chenming L, Lu Z, et al. Variation in Tree Species Ability to Capture and Retain Airborne Fine Particulate Matter (PM2.5). *Sci Rep* 2017.
6. Материалы сайта Департамента природопользования и охраны окружающей среды города Москвы. <http://www.drios.ru>.
7. Peng H.H., Liu Y.J., Ojcius D.M, et al. Mineral particles stimulate innate immunity through neutrophil extracellular traps containing HMGB1. *Sci Rep* 2017; 7(1): 16628.
8. Mancebo S.E., Wang S.Q. Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(12): 2326–2332.
9. Rajagopalan P, Jain A.P., Nanjappa V, et al. Proteome-wide changes in primary skin keratinocytes exposed to diesel particulate extract-A role for antioxidants in skin health. *J Dermatol Sci* 2018.
10. Michielsen C.C., van Loveren H, Vos J.G. The role of the immune system in hexachlorobenzene-induced toxicity. *Environ Health Perspect* 1999; 107(Suppl 5): 783–792.
11. Puri P, Nandar S.K., Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; 83(4): 415–423.
12. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2719–2126.
13. Siddens K.L., Larkin A, Sharon K.K, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons as skin car- cinogens: Comparison of benzo[a]pyrene, dibenzo[def,p]chrysene and three environmental mixtures in the FVB/N mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 264(3): 377–386.
14. Kwangmi K. Influences of Environmental Chemicals on Atopic Dermatitis. *Toxicol Res* 2015; 31(2): 89–96.
15. Hüls A, Vierkötter A, Gao W, et al. Traffic-related air pollution contributes to development of facial lentigines: further epidemiological evidence from Caucasians and Asians. *J Invest Dermatol* 2016; 136(5): 1053–1056.
16. Tokar E.J., Wei Q, Waalkes M.P. Arsenic, Stem Cells, and the Developmental Basis of Adult Cancer. *Toxicol Sci*. 2011; 120(Suppl 1): S192–S203.
17. Hoe Q.C., Tavakkol A, Wietecha K, et al. Effects of environmentally realistic levels of ozone on stratum corneum function. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28(5): 349–357.
18. Xu F, Yan S, Wu M, et al. Ambient ozone pollution as a risk factor for skin disorders. *Br J Dermatol* 2011; 165: 224–225.
19. Зинина О.Т. Влияние некоторых тяжелых металлов и микроэлементов на биохимические процессы в организме человека. Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Хабаровск, 2001; 4: 99–105.
20. Черных Н.А. Баева Ю.И. Тяжелые металлы и здоровье человека. Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности, 2004.
21. Бывалец О.А. К вопросу о влиянии загрязнения окружающей среды на здоровье человека. Вестник Челябинского ГУ, 2014.
22. Valacchi G, Sticozzi C, Pecorelli A, et al. Cutaneous responses to environmental stressors. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1271: 75–81.
23. Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biol Toxicol* 2002; 18: 341–348.
24. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol* 2003; 13(6): 515–523.
25. Fabbrocini G, Triassi M, Mauriello M.C, et al. Epidemiology of skin cancer: Role of some environmental factors. *Cancers (Basel)* 2010; 2(4): 1980–1989.
26. Flament F, Bazin R, Laquieze S, et al. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 221–232.
27. Betts K.S. Unwelcome Guest: PBDEs in Indoor Dust. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(5): A202–A208.
28. Соколов В.В., Пряхин В.Н., Хоменко Н.Д. Полнотенная экологическая информация — основа для экологической безопасности здоровья человека. Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности, 2008.
29. Королев А.А. Медицинская экология: Учеб. пособие для высш. учеб. заведений. М.: Академия, 2003.
30. Lonnberg A.S., Skov L, Skytthe A, et al. Smoking and risk for psoriasis: A population-based twin study. *Int J Dermatol* 2016; 55: e72–78.
31. Capitanio B, Sinagra J.L., Bordignon V. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(5): 782–788.
32. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148(8): 939–946.
33. Лизурчик Л.В. Шейда Е.В. Влияние табачного дыма на содержание токсичных элементов в организме крыс. Вестник Оренбургского ГУ, 2014.
34. <https://www.cosmeticsdesign-europe.com>
35. Köhler H, Contreras R.A., Pizarro M, et al. Antioxidant Responses Induced by UVB Radiation in Deschampsia antarctica Desv. *Front Plant Sci* 2017; 8: 921.
36. Ortiz-Espín A, Morel E, Juarranz Á, et al. An Extract from the Plant Deschampsia antarctica Protects Fibroblasts from Senescence Induced by Hydrogen Peroxide Oxid. *Med Cell Longev* 2017; 2017: 2694945.
37. <https://www.endocare.es>.
38. Троценко Т.В. Neoretin Rejuvemax: комплексный anti-age уход и защита кожи с признаками фото- и хроностарения. *Косметика и медицина* 2018; 2: 15–20.

Всесезонные

химические
ПИЛИНГИ



Dermatime®



МАСКА-ПИЛИНГ



HELIOCARE
ФОТОИММУНО
ЗАЩИТА
360°

ФОРМИРУЕМ СЕТЬ ДИСТРИБЮТОРОВ

Эксклюзивный дистрибутор:
ООО «Астрея» • Тел.: +7 (495) 925-5162
Собственное представительство в Республике Крым:
ООО «Астрея Крым» • Тел.: +7 (978) 069-34-40



А
ООО
Астрея

ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ,
РАСПИСАНИЕ СЕМИНАРОВ
на нашем сайте

www.acosm.ru

Троценко Т.В.

Стандартизованные экстракты: преимущество, которое можно подсчитать

Фитопрепараты по-прежнему остаются актуальными и востребованными косметическими и лекарственными средствами благодаря сочетанию эффективности, высокой биодоступности и безопасности. Тем не менее процесс экстракции биологически активных веществ из растительного сырья сопряжен с высоким риском их частичного или полного разрушения. Стандартизованные экстракты содержат фиксированную дозу активного вещества. Иллюстрацией их преимуществ можно считать результаты сравнительного лабораторного исследования антиоксидантных свойств некоторых экстрактов папоротника *Polypodium leucotomos*, включая стандартизованный экстракт Fernblock® (Cantabria Labs, Испания).

Ключевые слова: стандартизованный экстракт, фотоиммунотерапия, *Polypodium leucotomos*, Fernblock®, Heliocare®

Казалось бы, бурное развитие производства синтетических лекарственных и косметических средств грозит вытеснить фитопрепараты и поставить под сомнение их необходимость. Тем не менее средства на растительной основе по-прежнему не теряют своей актуальности и востребованности, и вполне заслуженно. Зачастую фитопрепараты обладают клинически доказанной эффективностью, имея при этом более высокую биодоступность и переносимость в терапевтических дозах, широкий диапазон лечебных свойств и меньшее количество побочных эффектов. Для них менее характерны ограничения по продолжительности применения и возрастной группе. Однако процесс создания средств на растительной основе имеет свои подводные камни.

ПРЕМУДРОСТИ ЭКСТРАКЦИИ

Задача с первого взгляда кажется простой: существуют растения, содержащие в себе ценные биологически активные вещества, остается только создать на их основе фитопрепарат для местного или системного применения. Процесс извлечения одного или нескольких биологически

активных компонентов (БАК) из растительного сырья называется экстракцией (рис. 1). Полученный экстракт может сам по себе выступать в роли лекарственного средства или стать основой для создания комплексного препарата.

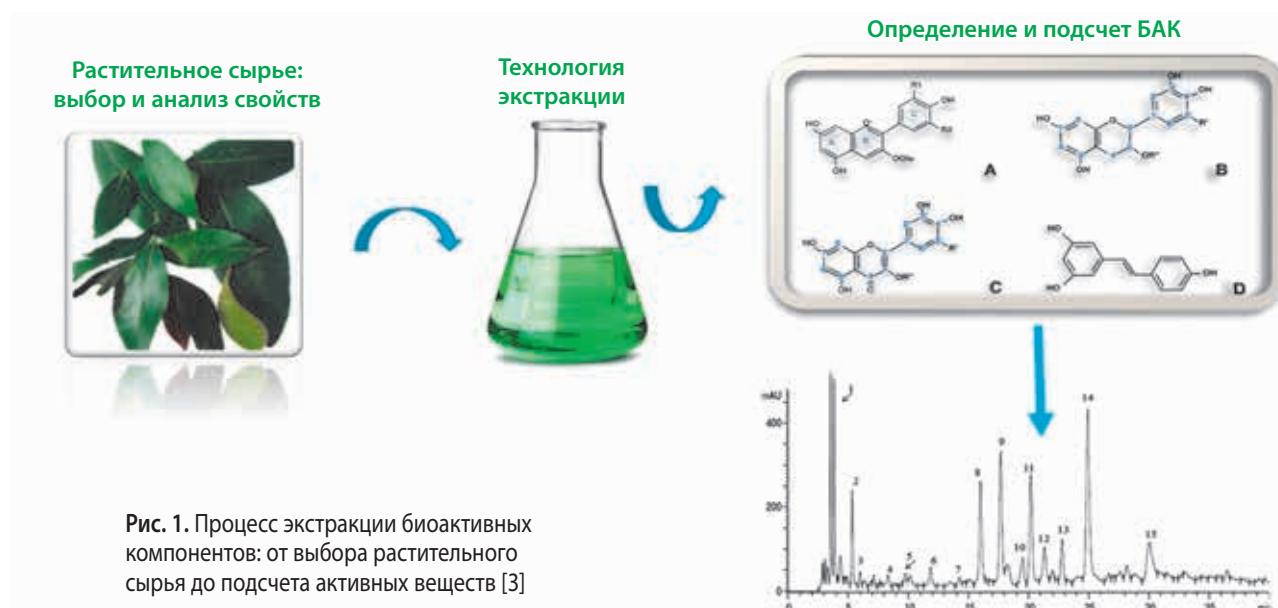
Процесс экстракции можно разделить на несколько этапов.

1. **Подготовительный этап** включает сбор растительного сырья, проверку его подлинности, сортировку и очистку от примесей. Уровень концентрации действующих веществ растительного лекарственного сырья зависит от ареала произрастания, высоты местности, возраста растений, климата, типа почвы, времени сбора. Химический состав сырья также варьирует в зависимости от экологических факторов [1].
2. **Уточнение природы составных частей или вторичных метаболитов**, поскольку лекарственные и ядовитые свойства растений зачастую обусловлены именно этими соединениями.
3. **Сушка и измельчение**. Большинство химических компонентов термически нестабильны и могут подвергнуться частичной или полной деградации при нарушении температурного режима. Сушка растительного сырья проводится предпочтительно в тени при комнатной температуре или в воздушной печи при температуре не выше 30 °C. Ультрафиолетовые лучи солнечного света могут вызвать нежелательные химические реакции, поэтому по возможности нужно избегать непосредственного контакта с ними. При повышенных

Троценко Татьяна Викторовна

Врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист, ООО «Астрея»,
Москва

на правах рекламы



температурах также возможен грибковый рост, который путем ферментации и аэрации может изменить содержание и характер вторичных метаболитов. Измельчение растительного сырья позволяет увеличить площадь контакта экстрагента с растительной массой, разрушить клетки растительного сырья для высвобождения биологически активных веществ.

4. **Выбор экстрагента для экстракции.** В основе непосредственно экстракции лежит процесс взаимодействия растительного сырья и растворителя-экстрагента, обладающего избирательной способностью растворять только те целевые компоненты, которые необходимо выделить. Движущей силой данного процесса является разница концентраций БАК в твердом растительном сырье и растворителе, находящемся в контакте с поверхностью твердых частиц. Механизм экстракции включает в себя проникновение растворителя-экстрагента в поры твердого материала, растворение целевых компонентов, перенос экстрагируемых веществ вглубь растворителя посредством диффузии [1].

Вещества, входящие в состав лекарственных растений, принято делить на три группы:

- I — **действующие**, или фармакологически активные соединения, которые обладают лечебными свойствами;
- II — **сопутствующие**, которые способствуют всасыванию действующих веществ или изменяют их свойства;
- III — **балластные**, которые не имеют фармакологического значения, однако их свойства учитываются при переработке сырья [2].

Чтобы обеспечить полноту извлечения действующих веществ и максимальную скорость экстракции, экстрагент должен обладать следующими свойствами:

- растворять максимальное количество биологически активных веществ и минимальное — балластных веществ;
- легко дифундировать через клеточную мембрану;
- быть физиологически и химически индифферентным;

- не взаимодействовать с экстрагируемыми веществами;
- препятствовать развитию микроорганизмов, грибков, плесени.

Выбор экстрагента, кроме этого, зависит от таких физико-химических свойств извлекаемого вещества, как полярность, pH, термостабильность. В качестве экстрагента могут выступать вода, глицерин, спирты, эфиры, уксусная кислота и некоторые другие вещества [3].

Для интенсификации процессов экстракции применяются такие модифицированные формы экстракции, как микроволновая экстракция, экстракция под высоким давлением, экстракция с использованием ультразвука, электроимпульсная экстракция, сверхкритическая флюидная экстракция, вакуумная экстракция и др. Полученную жидкость концентрируют выпариванием, чтобы получить жидкий экстракт, или концентрируют почти досуха, получая твердый экстракт.

ЭКСТРАКТ ЭКСТРАКТУ РОЗНЬ

Таким образом, каждый этап экстракции БАК сопряжен с существенным риском их полной или частичной потери в силу нестабильности и зависимости от внешних физических и химических факторов. Экстракты одного и того же растения могут существенно отличаться по своим биологически активным свойствам в силу как особенностей растительного сырья (географическое происхождение, условия выращивания), так и технологии экстракции.

Стандартизованные экстракты содержат определенную фиксированную долю активного вещества. Подобного состава удается достичь благодаря химическому анализу. Высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, жидкостная и тонкослойная хроматография являются ключевым звеном стандартизации. По сравнению с обычными экстрактами стандартизованные экстракты имеют ряд абсолютных преимуществ:

- гарантируют постоянное качество лекарственного средства;

- имеют более высокую концентрацию активных веществ в результате удаления балластных веществ;
- могут храниться в течение длительного периода;
- обладают более высоким уровнем биоактивности;
- легче усваиваются организмом.

Наглядной демонстрацией преимущества стандартизованных экстрактов могут стать результаты сравнительного исследования некоторых из известных коммерческих экстрактов папоротника *Polyodium leucotomos* (PL), включая стандартизованный экстракт Fernblock® (Cantabria Labs, Испания), проведенного учеными из Испании под руководством Сальвадора Гонсалеса (Salvador González) [4].

СЕЙЧАС ФИТОТЕРАПИЯ ПЕРЕЖИВАЕТ ЭТАП ВОЗРОЖДЕНИЯ. ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ ЧИСТЫХ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ЭКСТРАКТОВ, СОСТОЯЩИЕ ИЗ ХИМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ, ВСЕГДА ОДИНАКОВОЙ СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ. ЭТИ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ТРАВ ОКАЗЫВАЮТ ЧЕТКО ПРОГНОЗИРУЕМЫЙ ЭФФЕКТ БЕЗ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА.

ИРИНА НИКОЛАЕВНА ЗАХАРОВА,
Д. М. Н., ПРОФ., ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РФ

СОПОСТАВЛЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСТРАКТОВ ЭПИФИТИНОГО ПАПОРОТНИКА *POLYPODIUM LEUCOTOMOS*

Polyodium leucotomos (PL) представляет собой разновидность папоротников, произрастающих в тропиках и субтропиках восточной части Северной и Южной Америки. Растение использовалось в народной центральноамериканской медицине при многих болезнях (рис. 2).

Благодаря высокому содержанию фенольных компонентов экстракт папоротника (PLE) обладает выраженными антиоксидантными, antimутагенными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. В PLE содержатся:

- фенольные кислоты (феруловая, кофейная, ванильная, коричная, кумаровая, хлорогеновая, 3,4-дигидроксибензойная кислота и др);
- флавоноиды — растительные пигменты, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами;
- сахара (фруктоза, манноза, глюкоза) [5].

PLE начал использоваться в качестве основного или дополнительного средства лечения кожных заболеваний еще с 1970-х гг. За это время накопилось достаточно свидетельств о клинической эффективности и безопасности PLE при терапии нарушений пигментации, в составе комплексной фототерапии заболеваний кожи, при фотодерматозах, в качестве средства фотоиммунозащиты. В подавляющем большинстве клинических испытаний использовались стандартизованные формы PLE [4].

В табл. 1 приводятся свойства PLE, позволяющие оказывать защитное действие от ультрафиолетового излучения,

Таблица 1. Фотозащитные эффекты экстракта *P. leucotomos* [5, 6]

Деструктивное воздействие УФ	Защитные эффекты PLE
Повреждение ДНК	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ингибирование ДНК-мутаций; ■ снижение количества делений митохондриальной ДНК; ■ ингибирование накопления пириимидиновых димеров; ■ снижение 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина
Воспаление	<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерферонов и ФНО); ■ повышение уровня противовоспалительных интерлейкинов; ■ ингибирование провоспалительных транскрипционных факторов AP1 и NF-κB, снижение экспрессии генов COX-2 и синтазы оксида азота, благодаря чему происходит ингибирование инфильтрации кожи лейкоцитами, расширения и образования сосудов, повышение выживаемости фибробластов и кератиноцитов
Иммуносупрессия	<ul style="list-style-type: none"> ■ Защита дендритных клеток кожи (клетки Лангерганса) и крови от апоптоза; ■ предотвращение истощения популяции клеток Лангерганса; ■ ингибирование фотоизомеризации транс-урокановой кислоты; ■ торможение окисления глутатиона в клетках крови и эпидермисе
Фотоканцерогенез	<ul style="list-style-type: none"> ■ Нейтрализация оксида азота и АФК (особенно синглетного кислорода, пероксида водорода и супероксидного радикала); ■ ингибирование цепной реакции перекисного окисления липидов мембран → сохранение целостности фибробластов и кератиноцитов; ■ увеличение количества p53+ клеток, оптимизация процессов reparации ДНК и апоптоза, снижение пролиферации клеток эпидермиса и риска неоплазии; ■ стимуляция синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP); ■ усиление антиоксидантной способности плазмы
Повреждение внеклеточного матрикса	<ul style="list-style-type: none"> ■ Повышение продукции эластина и коллагенов I, III и V типов путем активации экспрессии гена TФР-β; ■ предотвращение нарушений структуры и адгезивных свойств фибробластов

Рис. 2. Папоротник *Polypodium leucotomos*

вмешиваясь сразу в несколько звеньев патологических изменений [6].

Материалы и методы

В исследование были включены шесть различных PLE. № 1–3 — экстракты листьев и № 4–6 — экстракты корневища:

- № 1 — буферный водный раствор PLE при нейтральном pH;
- № 2 (Fernblock[®]) — водный PLE при щелочном pH;
- № 3 — водно-спиртовой PLE при кислом pH;
- № 4 — гранулированный водно-спиртовой PLE;
- № 5 — водно-спиртовой PLE;
- № 6 — водно-гликоловый PLE.

С целью определения содержания в экстрактах антиоксидантов был использован метод высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), для оценки биологической активности — неклеточные и клеточные модели (табл. 2).

Таблица 2. Результаты сопоставления состава и антиоксидантных свойств различных PLE [4]

Метод	Особенности проведения	Результаты
Антиоксидантный состав		
ВЭЖХ	В качестве веществ-стандартов для ВЭЖХ использовались протокатехиновая, 4-гидроксибензойная, ванильная, кофейная, 4-гидроксиоричная и 4-феруловая кислоты	Образцы № 1–3 содержат контрольные вещества в заметных количествах. Напротив, в образце № 4 присутствуют очень небольшие количества 4-гидроксибензойной и кофейной кислот, а ванильная и коричная кислоты практически не идентифицируются. В образце № 5 исследуемых антиоксидантов еще меньше, а феруловая кислота практически не обнаруживается. В образце № 6 присутствует только феруловая кислота
Антиоксидантная активность		
Тесты FRAP и ABTS	Для проведения FRAP необходим кислый pH, в то время как для теста ABTS требуется pH, близкий к нейтральному. Результаты представлены в процентном отношении к антиоксидантной активности хорошо известного антиоксиданта Trolox (водорастворимого аналога витамина E)	Образцы № 1–4 проявляют значительную антиоксидантную активность (антиоксидант считается эффективным при $\geq 0,3\%$ в этих тестах), тогда как образцы № 5–6 проявляют очень невысокую, почти несущественную антиоксидантную способность (рис. 3)
Фотопротекторная активность		
Исследование выживаемости клеток	Фотозащитную активность различных PLE измеряли на клетках в тестах <i>in vitro</i> . Были использованы кератиноциты линии HaCaT и дермальные фибробlastы, выделенные из заушной области здоровых доноров. Клетки подвергали УФ-облучению (280–400 нм) в дозе 2,2 Дж/см ² . В качестве референтного образца был выбран образец № 1 — его результаты взяты за 100%	Образец № 2 (Fernblock [®]) намного эффективнее защищал клетки, чем образец № 1 (> 5 раз на фибробластах и > 3 раза на HaCaT). Образцы № 3 и 6 проявляли определенную степень фотозащиты, но ни у одного из них она не достигает половины уровня образца № 2. Наконец, у образцов № 4 и 5 фотозащитное действие практически отсутствует (рис. 4)
Оценка маркеров повреждения ДНК при УФ-облучении	Оценка фосфорилирования H2AX (γ H2AX) в Ser139 (неспецифический маркер двунитевых разрывов ДНК), определение цикlobутанпиримидиновых димеров (дополнительный маркер УФ-индукционного повреждения ДНК)	Образец № 1 снизил число клеток γ H2AX+ чуть более чем на 20%, и клеток γ H2AX _{арий} примерно на 15%. Образец № 2 (Fernblock [®]) был еще более эффективным, уменьшая число клеток примерно на 20 и 5% соответственно. Образцы № 3–5 были менее эффективными, хотя последний сильнее снизил количество клеток γ H2AX _{арий} по сравнению с двумя другими. Наконец, образец № 6 был не очень эффективным с точки зрения снижения числа клеток γ H2AX+, однако он уменьшил количество клеток γ H2AX _{арий} почти до уровней, соответствующих образцу № 2. УФ-облучение индуцировало появление CPD почти в 70% клеток (рис. 5А). Данное явление «гасилось» всеми экстрактами, кроме образца № 6. Наиболее эффективным в этом плане оказался образец № 2, как определено проточной цитометрией (рис. 5А) и иммунофлуоресценцией (рис. 5Б)

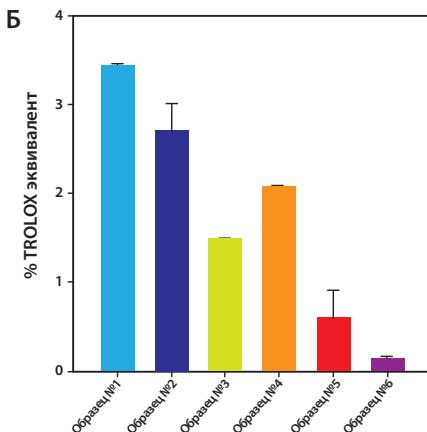
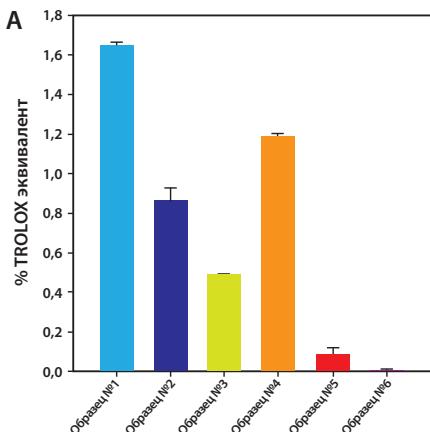


Рис. 3. Определение антиоксидантов в неклеточной системе при помощи анализа FRAP (А) и ABTS (Б) [4]

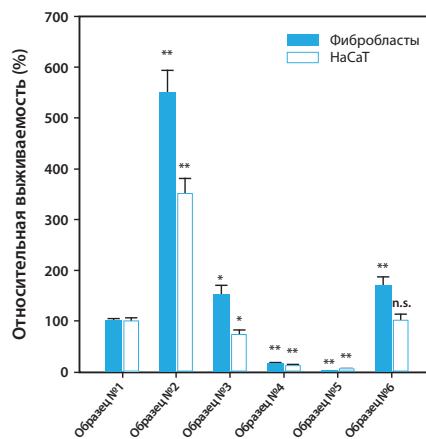
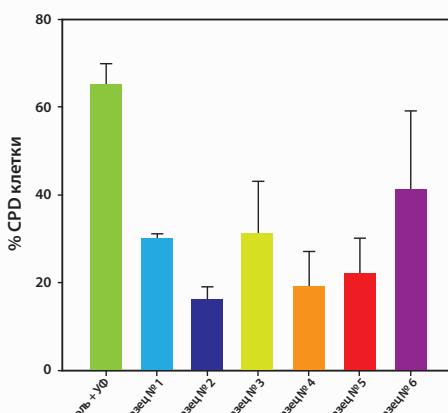


Рис. 4. Влияние на выживаемость клеток различных экстрактов *P. leucotomos* [4]

Результаты

Метод ВЭЖХ показал различия в составе и количественном содержании ароматических кислот, обладающих антиоксидантными свойствами. Три экстракта, изготовленные из листьев PL, оказались более насыщенными ароматическими кислотами-антиоксидантами по сравнению с экстрактами корневищ. В большей степени это касается 3,4-дигидроксибензойной и 4-гидроксибензойной кислот, которые отсутствуют в двух экстрактах корневищ и присутствуют в очень небольшом количестве в третьем (образец № 4). Что касается экстрактов листьев, наиболее очевидным их отличием является значительное присутствие 3,4-дигидроксибензойной и 4-гидроксибензойной кислот, а также 4-гидроксикоричной кислоты. Совместное действие этих трех антиоксидантов может лежать в основе выраженных фотопротекторных свойств экстрактов листьев. Вместе с тем нельзя исключать вклад дополнительных веществ, относящихся к разным химическим группам (пептиды, ароматические соединения и пр.). Наблюдалась прямая зависимость между выживаемостью клеток и уровнем маркеров повреждения ДНК.

Действительно, референтный экстракт (образец № 2, Fernblock®) проявил себя самым эффективным фотопротектором по всем показателям, используемым в данном исследовании: выживаемость клеток, фосфорилирование H2AX и появление циклобутанпримидиновых димеров (CPD). Остальные экстракты проявляли смешанную эффективность (см. табл. 2).



A

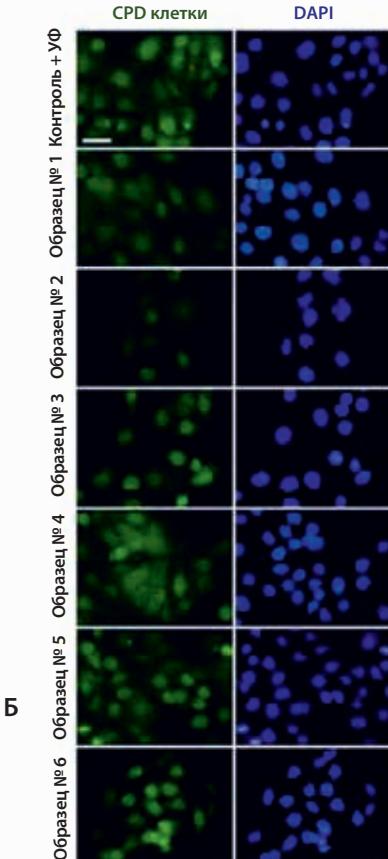


Рис. 5. Влияние различных экстрактов на появление циклобутанпримидиновых димеров (CPD) [4] А — проточная цитометрия, Б — иммунофлуоресцентный анализ (пояснения в тексте)

Fernblock®) проявил себя самым эффективным фотопротектором по всем показателям, используемым в данном исследовании: выживаемость клеток, фосфорилирование H2AX и появление циклобутанпримидиновых димеров (CPD). Остальные экстракты проявляли смешанную эффективность (см. табл. 2).

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА БЕЗОПАСНОСТИ И ОТСУТСТВИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ *POLYPODIUM LEUCOTOMOS* ОПУБЛИКОВАНЫ В ВЕДУЩИХ МЕЖДУНАРОДНЫХ ЖУРНАЛАХ (БОЛЕЕ 50 ПУБЛИКАЦИЙ). В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ БОЛЕЕ 1000 ПАЦИЕНТОВ. FERNBLOCK® ПРОДАЕТСЯ ВО МНОГИХ СТРАНАХ МИРА УЖЕ 15 ЛЕТ.

Выводы

Исследуемые PLE отличались между собой по содержанию веществ-антиоксидантов, антиоксидантной активности и выраженности фотозащитных свойств. Подобная вариабельность свойств экстрактов одного и того же растения может быть обусловлена используемой частью растения, методом экстракции и, возможно, географическим происхождением и условиями роста, временем и методом сбора урожая, процессом высушивания и измельчения, условием хранения сырья. Стандартизованный экстракт Fernblock® (образец № 2) характеризовался наиболее выраженными антиоксидантными свойствами и фотопротекторной активностью.

FERNBLOCK® — СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ PLE

Существует большое количество публикаций, посвященных исследованию состава, механизма действия и опыта клинического применения PLE. Однако все эти исследования относятся исключительно к одной формуляции PLE, известной как Fernblock® — стандартизированный концентрированный водорастворимый экстракт листьев папоротника PL.

Разработка препарата велась испанским концерном IFC Group (в настоящее время — Cantabria Labs) совместно с Гарвардской медицинской школой и ведущими международными экспертами в области дерматологии и фотозащиты, в том числе Томасом Фицпатриком.

Производство Fernblock® и пищевых добавок с его содержанием сертифицирована по стандарту GMP (Надлежащая производственная практика) и FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).

Качество препарата является следствием кропотливой работы и строгого контроля на каждой стадии.

Природосберегающее производство Fernblock® находится в Центральной Америке (Гондурас) (рис. 6).

Выбор источника сырья:

- контролируемые условия выращивания (состав почвы, освещение, вентиляция, температура, высота над уровнем моря, полив, обработка удобрениями, густота посадки);
- для производства экстракта используются листья, в которых благодаря контакту с солнцем (фотосин-



Рис. 6. Контролируемые условия выращивания *Polypodium leucotomos* для изготовления экстракта Fernblock®

тез, защита от радиации) в наибольшей концентрации содержатся энзимы, по мере созревания листья срезаются вручную, а затем высушиваются и перемалываются в строго установленных, контролируемых условиях;

- анализ на присутствие пепла, влажности, тяжелых металлов, микробных загрязнений, альфатоксинов, пестицидов и гербицидов;
- хранение в строго установленных, контролируемых условиях во избежание порчи на пути в Испанию.

Получение экстракта:

- водная экстракция (более безопасная и экологичная, позволяет осуществить более тщательную, пристальную экстракцию; алкогольная экстракция менее дифференцированна, в экстракт попадает больше субстанций, в т.ч. инертных, не имеющих никакого действия);
- контроль температуры и продолжительности процесса;
- аналитический контроль (присутствие активных ингредиентов на установленном уровне и отсутствие примесей) и контроль эффективности (фотозащита, антиоксидантное действие).

Анализ и оценка состава, свойств и токсичности экстракта Fernblock® проводятся для каждой партии продуктов, чтобы обеспечить стандарт качества.

В 2015 г. был проведен комплексный тест на токсикологическую безопасность и соответствие международным стандартам, в ходе которого продемонстрирована полная переносимость экстракта PLE. Результаты метаанализа клинических и доклинических исследований применения PLE за 40-летний период свидетельствуют о высоком профиле безопасности: PLE назначался внутрь в дозе от 120 до 1080 мг, только у 2% пациентов отмечались нежелательные явления в виде зуда или нарушения работы желудочно-кишечного тракта. Исследования продолжительного применения препарата на протяжении 90 и 60 дней также подтверждают безопасность PLE и его эффективность в устранении деструктивных эффектов УФ.

Технология Fernblock® легла в основу создания средств линии Heliocare, обеспечивающих топическую и пероральную фотозащиту.

Таблица 3. Линия пероральных средств фотоиммунной защиты Heliocare®

Название/дозировка	Состав	Показания
Фотозащита терапевтическая		
Heliocare Ultra D 1 капсула /день 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fernblock® 480 мг ■ Лютеин ■ Ликопин ■ Витамин С ■ Витамин Е ■ Витамин D 5 мкг 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Фототипы светлые (I, II) ■ Фотодерматоз ■ Иммуносупрессия ■ Фоточувствительность ■ Рак кожи в анамнезе ■ Гиперпигментация ■ Пациенты с ограниченным воздействием солнца или с дефицитом витамина D (несбалансированная диета, псориаз, пожилые люди) ■ После косметических процедур (лазеры, пилинги)
Профилактика гиперпигментации, фотостарения		
Purewhite Radiance MAX 240 2 капсулы/ день утром и вечером 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fernblock® 240 мг ■ Экстракт граната 100 мг ■ Цистин 100 мг ■ Витамин С 40 мг ■ Витамин В₃ 8 мг 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Неравномерный тон лица, гиперпигментация, лентиго ■ Потеря тонуса и эластичности кожи, появление тонких линий и морщин ■ Адьювант в антивозрастных косметических или депигментирующих протоколах ■ После процедур (пилинг, лазер, дермабразия), чтобы помочь предотвратить образование пятен и поствоспалительной гиперпигментации

СРЕДСТВА ФОТОИММУНОЗАЩИТЫ HELIOCARE

В привычном понимании защита от деструктивного действия солнечного излучения заключается в налесении местных солнцезащитных средств. При этом недостаточно учитываются некоторые немаловажные факты:

- потеря эффективности из-за контакта с водой, песком, потом;
- некорректное использование топических фотозащитных средств (позже или недостаточное нанесение);
- наличие незащищенных частей тела (уши, веки и др.);
- нестабильность фильтров.

Таким образом, пероральные фотозащитные средства Heliocare® на основе Fernblock® позволяют усилить собственную фотоиммунную защиту кожи, что особенно актуально для пациентов группы риска (светлые фототипы кожи, пациенты с гиперпигментацией, высокий риск злокачественных заболеваний кожи), а также при нарушении правил использования топических средств защиты (табл. 3).

Топические средства Heliocare® обладают фотозащитными свойствами с широким спектром покрытия благодаря комбинации химических и физических фильтров, оберегающих от УФ-А/В-излучения, и Fernblock® — специального фотопротекторного щита от инфракрасного и видимого излучения (табл. 4). Технология Sunsphere® повышает эффективность фильтров и позволяет использовать их в более низких количествах, что снижает потенциальный риск раздражения или аллергии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средства на основе стандартизованных экстрактов представляют собой препараты с точным содержанием БАК, прогнозируемым клиническим эффектом и высоким профилем безопасности. Это существенно расширяет границы их применения и повышает доверие к фитотерапии со стороны пациентов. Результаты лабораторных и клинических исследований стандартизированного экстракта Fernblock® и средств на его основе являются яркой иллюстрацией реализации целебных свойств растений посредством современных технологий в высокоеффективный, безопасный и удобный в применении препарат.

Таблица 4. Топические средства Heliocare®

Линия средств	Активные вещества	Показания
Heliocare® 360° фотоиммунозащита от всего спектра солнечного излучения (УФ, видимый свет, инфракрасный свет)		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fernblock® – стандартизованный экстракт папоротника ■ Ultrasomes® – эндонуклеаза в липосомной форме ферментативной природы, способная распознавать тиминовые димеры, полученные при УФ-излучении, и ускорять их восстановление до 4 раз, восстанавливая поврежденную ДНК ■ Roxisomes® – энзим репарации ДНК (оксогуанингликозид – OGG1), который устраняет 8-оксо-гуанин и восстанавливает ДНК в ядре и митохондриях после оксидативного стресса + экстракт резуховидки Таля, содержащийся в липосомах, для лучшего проникновения ■ меланин биомиметический – тирозин растительного происхождения, специально разработанный для поглощения света в диапазоне 400–500 нм ■ OTZ (PRO-TAURINE) – электрофильтральный антиоксидант широкого спектра 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Светлые фототипы кожи ■ Фотодерматоз ■ Гиперпигментация ■ Фармакологическое лечение (фотосенсибилизирующие препараты и иммуносупрессоры) ■ Актический кератоз ■ Рак кожи в анамнезе ■ После эстетических процедур
Heliocare® SPF 50, Heliocare® SPF 90 фотоиммунозащита с антиоксидантной и репаративной активностью		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fernblock® – стандартизованный экстракт папоротника ■ Экстракт зеленого чая ■ Ultrasomes® ■ Фитосфингозины – липиды, присутствующие в коже, оказывают антимикробное (<i>P. acnes, S. aureus</i>) и противовоспалительное действие 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ежедневная фотозащита для светлых типов кожи (I-II) ■ Актический кератоз ■ Рак кожи в анамнезе ■ Фармакологические методы лечения (фотосенсибилизирующие препараты и иммуносупрессоры) ■ После косметических процедур (пилинг, лазер)
Heliocare® MD AK фотоиммунозащита против излучения всего солнечного спектра с высокой репаративной активностью		
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fernblock® – стандартизованный экстракт папоротника ■ GenoRepair® – ферментный комплекс, активирующий три механизма восстановления ДНК (фотолиаза, эндонуклеаза, гликозилаза) ■ Сульфорафан® – органическое соединение растительного происхождения с антиоксидантной и противораковой активностью. Стимулирует внутриклеточный противоопухолевый ответ: ингибирует ферменты, конвертирующие проканцерогены в канцерогены; активирует онкосупрессорные гены ■ Vederine® – обогащенный олигофруктантами экстракт корня цикория усиливает экспрессию филаггрина, увеличивает толщину эпидермиса, уменьшает ТЭПВ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Актический кератоз ■ Рак кожи в анамнезе ■ Ежедневная фотозащита для светлых типов кожи (I-II) ■ Фармакологические методы лечения (фотосенсибилизирующие препараты и иммуносупрессоры) ■ После пластических операций и агрессивных косметических процедур (пилинг, лазер)

ЛИТЕРАТУРА

- Быков И.И., Компанцев Д.В., Привалов И.М. Экстрагирование биологически активных веществ из ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE в технологии фитопрепаратов (обзор). Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2017; 16(2): 170–180.
- Ширяева О.Ю., Шукшина С.С. Содержание фенольных соединений в лекарственном растительном сырье. Известия Оренбургского государственного аграрного университета 2016; 213–217.
- Putnik P., Lorenzo J.M., Barba F.J., Roohinejad S., Režek Jambrak A., Granato D., Montesano D., Bursać Kovačević D. Novel Food Processing and Extraction Technologies of High-Added Value Compounds from Plant Materials. Foods. 2018; 7(7): 106.
- González S., Lucena S. R., Delgado P., Juarranz A. Comparison of several hydrophilic extracts of Polypodium leucotomos reveals different antioxidant moieties and photoprotective effects *in vitro*. J Med Plants Res 2018; 13(17).
- Murbach T.S., Béres E., Vértesi A., Glávits R., Hirka G., Endres J.R., Clewell A.E., Szakonyiné I.P. A comprehensive toxicological safety assessment of an aqueous extract of Polypodium leucotomos (Fernblock®). Food Chem Toxicol. 2015; 86: 328–341.
- Zamarrón A., Lorrio S., González S., Juarranz Á. Fernblock prevents dermal cell damage induced by visible and infrared radiation. Int J Mol Sci. 2018; 19(8): 2250.

Троценко Т.В.

Жизнь в большом городе: как защитить кожу?

В условиях городской жизни кожа подвергается действию многочисленных факторов, ускоряющих процесс естественного старения. Основные две группы веществ, способные оказать помощь в противостоянии фотостарению — антиоксиданты и регуляторы клеточного цикла. Косметические средства, созданные на основе запатентованных технологий SCA® и EDAFENCE® (Cantabria Labs, Испания), содержат комплекс биологически активных агентов, способных противостоять фотостарению кожи.

Ключевые слова: фотостарение, anti-pollution, SCA®, EDAFENCE®

Если встать на оживленной городской улице и перевести взгляд вверх, невозможно отделаться от ощущения несоответствия: как размеренно плывут облака по сравнению с суетным потоком людей и машин. В природе нет спешки: растения, птицы, животные никуда не спешат и не пытаются перепрыгнуть свой биологический возраст, гармонично сосуществуют в настоящем времени и своем естественном окружении. Творческая сила, которой наделен человек, породила не только великие научные изобретения и шедевры искусства, но бессознательно обезобразила мир природы промышленными и бытовыми поллютантами. Именно эти невидимые и вездесущие врачи нашего здоровья жмут на педаль газа, ускоряя процесс хронологического старения организма человека.

СТАРЕНИЕ НЕМИНУЕМО, НО... ВСЕМУ СВОЕ ВРЕМЯ!

Старение кожи является следствием внутренних генетически запрограммированных и внешних средовых факторов. Естественный механизм старения сопряжен с остановкой роста клеток после определенного числа делений (критерий Хейфлика). Причиной этого служит укорочение теломер при каждом делении. Внешние неблагоприятные факторы, в особенности такой сильный агрессор, как ультрафиолетовое (УФ) излучение, способны прямым и непрямым способом повреждать генетический аппарат кле-

ток кожи — дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). ДНК диригирует всеми важными процессами жизнедеятельности клеток, включая обмен веществ и пролиферацию. Повреждение ядерной и митохондриальной ДНК клеток кожи ведет к структурным и функциональным нарушениям.

Возрастные изменения кожи

- *Ослабление барьерной и терморегуляционной функций кожи.* Ослабление пролиферативной способности кератиноцитов ведет к истончению эпидермиса. Уплощение границы между эпидермисом и дермой снижает сопротивление внешним факторам. Снижение синтеза липидов повышает вероятность ксероза, воспалительных высыпаний. Падение функциональной активности потовых желез приводит к нарушению терморегуляции и переносимости высоких температур [1–2].
- *Ослабление регенерационной способности кожи,* в том числе из-за дисфункции потовых желез, где располагаются стволовые клетки, участвующие в процессе заживления ран.
- *Снижение продукции меланина,* неравномерное распределение пигмента. На каждое десятилетие жизни приходится снижение продукции меланина на 10–20%. Локальное усиление пигментации происходит в основном в результате повышения числа ДОФА-положительных меланоцитов в базальном слое эпидермиса.
- *Общее снижение чувствительности кожи,* сопряженное с уменьшением числа нервных окончаний в эпидермисе и дерме.
- *Дисрегуляция иммунного ответа.* Количество клеток иммунной системы в коже с возрастом не уменьшает-

Троценко Татьяна Викторовна

Врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист, ООО «Астрея»,
Москва

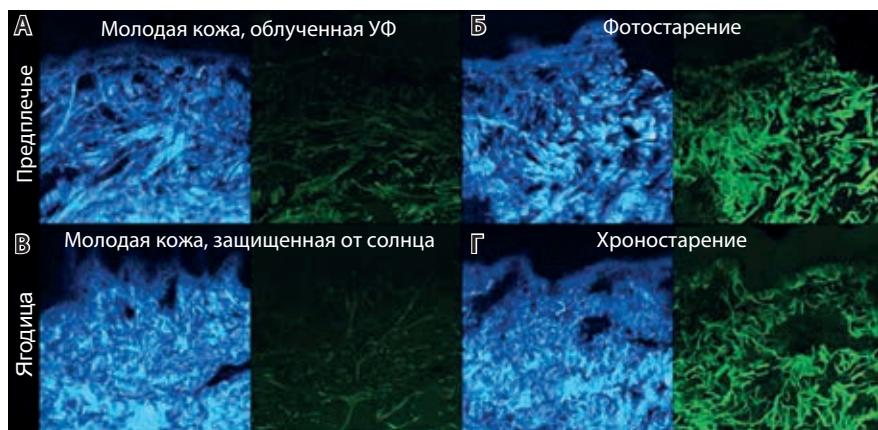


Рис. 1. Возрастные изменения коллагеновых (голубой цвет) и эластиновых (зеленый цвет) волокон. А — кожа 25-летнего субъекта; Б — кожа 54-летнего субъекта; В — кожа 35-летнего субъекта; Г — кожа 83-летнего субъекта. В молодом возрасте для дермы характерна развитая сеть коллагеновых волокон (А, В), в то время как при фото- и хроностарении количество коллагеновых волокон уменьшено и они фрагментированы, в верхних слоях дермы отсутствуют мелкие эластиновые волокна, происходит накопление конгломератов эластиновых волокон (Б, Г) [3]

- ся, однако снижается их способность к фагоцитозу, миграции в лимфатические узлы и стимуляции Т-клеток.
 - *Снижение васкуляризации*, особенно в верхних слоях дермы. Согласно исследованиям, максимальный кровоток в коже — показатель функциональной способности эндотелиальной системы реагировать на повышение температуры — уменьшается линейно с возрастом.
 - *Перераспределение подкожно-жирового слоя* между разными зонами лица, нарушение обмена веществ в адипоцитах и синтеза адипокина.
 - *Структурные изменения кожи*, ведущие к потере упругости, эластичности, механического сопротивления.
- В основе патогенеза старения кожи ключевое место принадлежит накоплению в дерме поврежденных, дефектных коллагеновых и эластиновых волокон [3]. С возрастом и под действием неблагоприятных внешних факторов происходит активизация разрушения коллагена, сопровождаемая гипоколлагеногенезом, что приводит к снижению коллагена I и III типов (рис. 1).
- Хроно- и фотостарение несколько отличаются по клиническим проявлениям, однако их биохимические и морфологические черты схожи между собой (табл. 1).

Естественный процесс старения кожи ускоряется и усугубляется действием внешних деструктивных факторов, доминирующая роль среди которых принадлежит УФ-излучению, способному нанести ощутимый ущерб коже [3]. УФ-А (320–400 нм) индуцирует образование активных форм кислорода (АФК), повреждающих цепи ДНК. УФ-В (290–320 нм) напрямую взаимодействует с эпидермальными цитокинами, что приводит к мутагенезу ДНК и формированию циклобутановых димеров. УФ-излучение активирует митоген-активированную протеинкиназу (МАПК), замедляющую формирование проколлагена I. Повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) вызывает усиление деградации внеклеточного матрикса, в особенности проколлагена I и III (рис. 2). УФ-излучение оказывает ингибирующее действие на трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), что приводит к снижению синтеза коллагена. Хотя некоторый компенсаторный синтез коллагена в ответ на УФ-излучение все же происходит, повторяющееся УФ-воздействие приводит к образованию «солнечных рубцов» и в дальнейшем видимых изменений — морщин. Парадоксальным действием обладает УФ-излучение на ангиогенез. При остром воздействии

Таблица 1. Сравнительная характеристика признаков фото- и хроностарения [1]

Хронологическое старение	Фотостарение
Гистологические особенности	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Короткие, тонкие, дезорганизованные коллагеновые волокна; ■ сглаживание эпидермальных гребней; ■ уплощение границы между эпидермисом и дермой; ■ уменьшение числа меланоцитов, клеток Лангерганса и тучных клеток 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Эластоз; ■ фрагментация коллагена; ■ неравномерная толщина эпидермиса; ■ повышение уровня гликозаминогликанов и протеогликанов; ■ повышение провоспалительных маркеров (тучных клеток, эозинофилов, мононуклеаров); ■ меланогенез
Клинические проявления	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Тонкая кожа; ■ мелкие морщины; ■ ксероз; ■ дряблость; ■ себорейный кератоз; ■ старческая гемангиома 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Атрофическая кожа; ■ грубые морщины; ■ лентиго; ■ желтоватый оттенок кожи; ■ телеангиэкзазии; ■ ломкость сосудов кожи, склонность к возникновению кровоизлияний

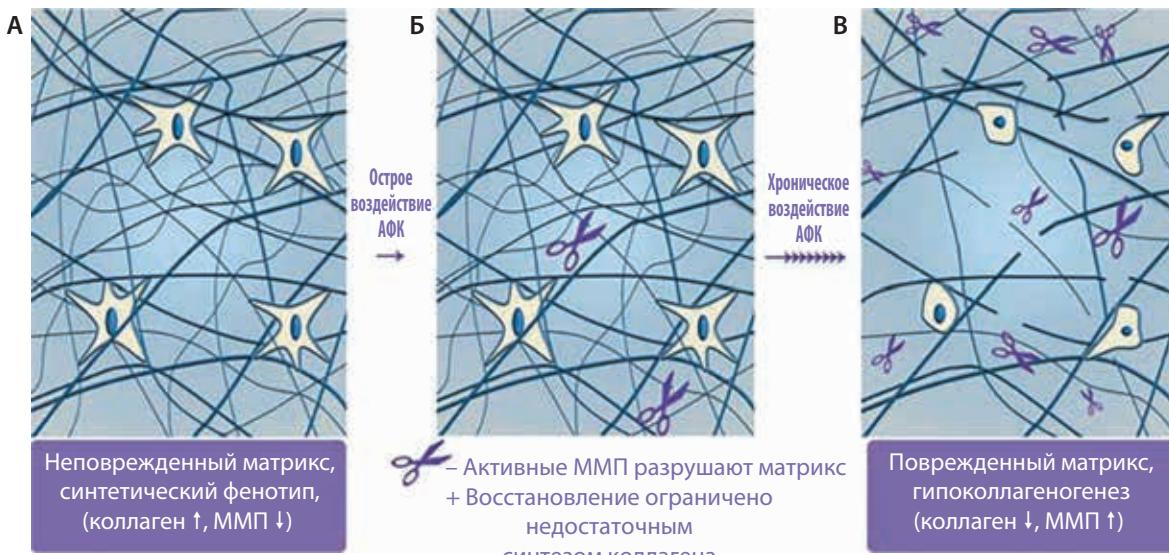


Рис. 2. Накопление фрагментированных коллагеновых волокон приводит к снижению синтеза коллагена при хроно- и фотостарении. А — в молодой коже неповрежденные коллагеновые волокна обеспечивают механическое сопротивление, фибробласти способны растягиваться, происходит активный синтез коллагена. Б — под воздействием УФ-излучения (фотостарение) или в результате окислительного стресса (хроностарение) повышение АФК активирует сигнальные каскады, приводящие к снижению синтеза коллагена и активации ММП, разрушающих коллагеновые волокна. В — накопление фрагментированных коллагеновых волокон нарушает структурные и функциональные свойства дермального внеклеточного матрикса [3]

ПО НОВЫМ ДАННЫМ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ВОЗ), 9 ИЗ 10 ЧЕЛОВЕК ДЫШАТ ВОЗДУХОМ С ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ. КАЖДЫЙ ГОД ЗАГРЯЗНЕНИЕ ОКРУЖАЮЩЕГО (АТМОСФЕРНОГО) ВОЗДУХА И ВОЗДУХА ВНУТРИ ПОМЕЩЕНИЙ УНОСИТ 7 МЛН ЖИЗНЕЙ [4].

происходит индукция ангиогенеза через активацию сосудистого эндотелиального фактора роста и снижение активности тромbosпандина — потенциального ингибитора ангиогенеза. Однако для новообразованных сосудов характерна повышенная проницаемость, что влечет за собой высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-8, и запуск воспалительной реакции, усугубляющей разрушение внеклеточного матрикса. При постоянном воздействии УФ-излучения кровоснабжение кожи ухудшается.

ПОЛЛЮТАНТЫ — НЕВИДИМЫЕ ВРАГИ НАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Не менее опасным является воздействие на кожу таких агрессивных внешних факторов, как загрязнители. К загрязнителям относят любые агенты физического, химического или биологического характера, содержащиеся в природной среде в количествах, превышающих их фоновые

(средние за много лет) значения и приводящие к негативным последствиям. Загрязнители оказывают повреждающее действие на кожу через индукцию образования свободных радикалов, запуск воспалительного каскада в коже, нарушение микрофлоры кожи. Отдельные поллютанты выступают в качестве лигандов рецептора к фактору транскрипции, регулирующему клеточную пролиферацию, воспалительные процессы, меланогенез, — AhR. Его активация ведет к запуску обменных реакций, способствующих накоплению токсинов клетками нашего организма. Другие виды поллютантов стимулируют провоспалительные реакции, что приводит к повышению уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, которые, в свою очередь, активируют хемотаксис гранулоцитов и фагоцитоз (табл. 2). Следствием хронического воспаления является фиброз: соединительная ткань замещает функциональные элементы органов и тканей.

Воздействовать на патологическое состояние можно на трех уровнях:

- этиологическом (устранение причины);
- патогенетическом (блокировка механизмов реализации патологического эффекта);
- симптоматическом (борьба со следствием патологического процесса).

Устранить причину фотостарения не представляется возможным. Большинству из нас выпал жребий городской жизни, и каждый день на улице и внутри помещений нам придется сталкиваться с многочисленными поллютантами. Остается возможность организовать свой образ жизни для минимизации деструктивного воздействия загрязненной окружающей среды. Кожа наряду с легкими первой встречается с химическими загрязнителями и УФ-излучением и поэтому нуждается в особой заботе.

Таблица 2. Характеристика основных поллютентов, вносящих свой вклад в процесс фотостарения [5]

Характеристика	Источник	Последствия воздействия на кожу
Твердые частицы (Particulate Matters, PM)		
Маленькие твердые или жидкые частицы, которые находятся в воздухе помещений и открытых пространствах взвешенном состоянии, могут аккумулировать на своей поверхности другие загрязнители. <ul style="list-style-type: none"> ■ PM10 – частицы диаметром 10 мкм и менее; ■ PM2,5 – частицы диаметром 2,5 мкм и менее; ■ ультрадисперсные частицы – частицы диаметром менее 0,1 мкм (<100 нм). Чем меньше частицы, тем легче они проникают в организм человека 	Выбросы промышленных предприятий, выбросы автотранспорта (преимущественно дизельного), строительные работы, пыль с заасфальтированных участков территорий и незадернованных участков почв	При попадании на кожу PM способствуют развитию окислительного стресса и воспалительных реакций, что приводит к преждевременному: <ul style="list-style-type: none"> ■ старению; ■ возникновению пигментных пятен и телеангиектазий; ■ манифестиации или усугублению атопического дерматита и других аллергических заболеваний
Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)		
Органические соединения, образующиеся при сжигании и переработке органического сырья: нефтепродуктов, угля, древесины, мусора, пищи, табака и др. Наиболее известные представители ПАУ: бензантрацен, бензпирен, антрацен, нафталин. 1-4-й класс опасности в зависимости от вещества	Предприятия энергетического комплекса, автомобильный транспорт, химическая и нефтеперерабатывающая промышленность, сфера приготовления пищи, лесные пожары	Индукции окислительного стресса, стимуляция пролиферации меланоцитов через воздействие на AhR-рецепторы: <ul style="list-style-type: none"> ■ канцерогенез; ■ гиперпигментация; ■ акнеподобная сыпь (хлоракне)
Летучие органические соединения (ЛОС)		
Бензол, толуол, этанол, ксиол, стирол, формальдегид и др. 2-3-й класс опасности в зависимости от вещества	<ul style="list-style-type: none"> ■ Продукты химической промышленности: пестициды, краски и лаки, чернила, клеи, чистящие вещества, косметика и парфюмерия и др. ■ Продукты сгорания топлива. Под воздействием солнечного света ЛОС приводят к образованию тропосферного озона или смога 	Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β), которые способствуют развитию воспалительных и аллергических реакций, включая атопический дерматит
Озон		
Класс опасности 1	Образуется в атмосфере под действием солнечного излучения из предшественников природного или антропогенного характера (выбросы автотранспорта и промышленности)	Сильнейший окислитель, способствует образованию свободных радикалов, нарушению барьерной функции кожи, снижению концентрации витамина Е и С, нарушению нормальной микрофлоры кожи. Все приводит к преждевременному: <ul style="list-style-type: none"> ■ старению; ■ развитию гиперпигментации; ■ развитию/усугублению экземы, атопического дерматита; ■ камедоногенезу, усугублению угревой болезни
Оксиды		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Оксиды азота (NO, NO₂, класс опасности 2-3); ■ оксиды серы (SO₂, класс опасности 3); ■ оксиды углерода (класс опасности 4) 	Автотранспорт, теплоэнергетика, предприятия нефтехимической отрасли	Активизируют образование свободных радикалов, которые окисляют белки и липиды тканей, полиненасыщенные жирные кислоты, что приводит к нарушению барьерной функции кожи. Способствуют проявлению /усугублению атопического дерматита, экземы, гиперпигментации

EDAFENCE®: УРОКИ ВЫЖИВАНИЯ В АГРЕССИВНОЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ ОТ DESCHAMPSIA ANTARCTICA

В природе в агрессивных условиях окружающей среды выживают виды живых организмов, способных адаптироваться к неблагоприятным факторам.

Луговик антарктический (*Deschampsia antarctica*, *D. antarctica*) — трахеофит, способный процветать в экстремальных условиях, включая суровый климат, высокое давление кислорода, агрессивное солнечное излучение. *D. antarctica* является одним из двух цветущих растений, успешно колонизировавших береговую часть Антарктики. Своей устойчивостью луговик антарктический частично обязан вторичным путям метаболизма, которые обеспечивают растение фотозащитными соединениями, а также фенольными веществами с сильным антиоксидантным потенциалом, включая флавоноиды, такие как апигенин и лютеолин.

D. antarctica способен эффективно обезвреживать свободные формы кислорода благодаря имеющимся антиоксидантным системам.

- **Ферментная система:** супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида кислорода (O_2^-) в пероксид водорода (H_2O_2), затем каталаза, аскорбат пероксидаза и общая пероксидаза преобразуют пероксид водорода в воду (H_2O).
- **Неферментная система** включает вещества с антиоксидантными свойствами и прямой способностью поглощать УФ-В волны, выполняя роль фотозащитных фильтров: фенольные компоненты, флавоноиды, эфиры гидроксикоричной кислоты.

Луговик антарктический синтезирует значительное количество каротиноидов, таких как зеаксантин и другие промежуточные соединения ксантофильного цикла, представляющих собой «аварийные клапаны», которые защищают фотосистемы от световых «перегрузок» [7].

Специалистами концерна Cantabria Labs по специальной запатентованной технологии был получен экстракт *D. antarctica* EDAFENCE® (EDA®). Особая технология экстракции обеспечивает получение и сохранение биологически активных компонентов: флавоноидов, феноловых кислот, хинной кислоты, поли-, олиго- и моносахаридов.

Исследования растворимых экстрактов *D. antarctica* подтверждают, что эти ценные биологические эффекты могут быть реализованы в клетках человека. Учеными из Испании были проведены исследования защитных свойств EDA® против УФ-А, УФ-В и 2,3,7,8-тетрахлордибензодиоксина (ТХДД) — одного из самых токсичных веществ антропогенного происхождения, образующегося в результате антропогенных процессов, происходящих при температурах выше 200 °C, таких как сгорание топлива, нефтепродуктов, сжигание бытовых отходов, мусора, производство хлорорганических пестицидов, целлюлозы [8].

Влияние EDA® на неповрежденные фибробlastы и кератиноциты человека

Фибробласты человека линии HDF и кератиноциты человека линии HaCaT были инкубированы по отдельно-

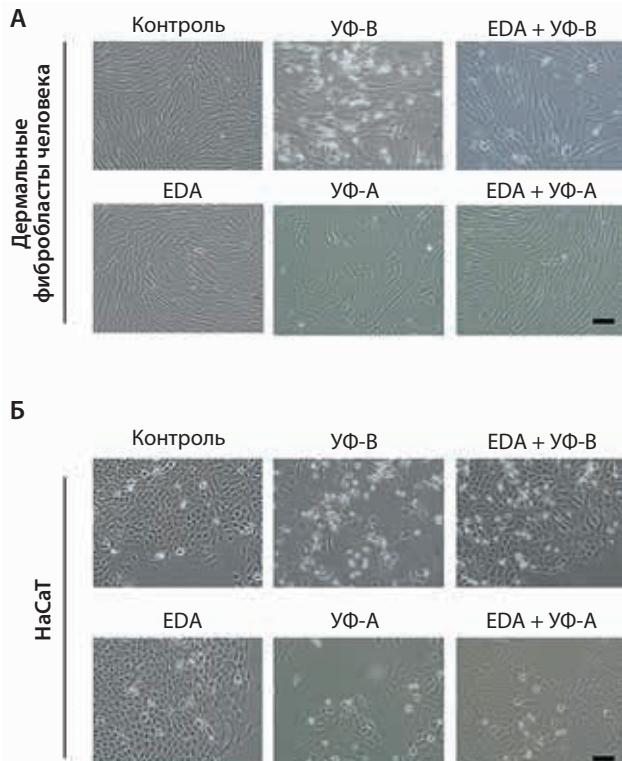


Рис. 3. Морфология клеток линии HDF и HaCaT после инкубации с EDA® и/или УФ-облучения. HDF (А) и HaCaT (Б) были инкубированы с 0,5 мг/мл EDA® на протяжении 24 ч и затем облучены УФ-В (700 мДж/см² для HDF и 300 мДж/см² для HaCaT) или УФ-А (3000 мДж/см²). Культуры клеток были исследованы через 48 ч [8]

сти с EDA® на протяжении 24 ч, что не оказалось влияния на морфологию и пролиферацию клеток. Некоторое усиление пролиферации наблюдалось при инкубации на протяжении 24–48 ч. Таким образом, EDA® не оказывает существенного влияния на физиологию здоровой культуры клеток.

EDA® против УФ-излучения

Фибробlastы и кератиноциты были подвергнуты облучению УФ-А и УФ-В, что вызвало существенное изменение морфологии и пролиферационной активности клеток. Предварительная инкубация фибробластов и кератиноцитов с 0,5 мг/мл EDA® значительно уменьшила выраженность повреждений в обеих культурах клеток, что свидетельствует о фотопротекторных свойствах EDA® (рис. 3).

Влияние EDA® на восстановление клеток после УФ-облучения

Под воздействием УФ-А и УФ-В наблюдалось усиление экспрессии в ядрах клеток гистонового маркера повреждения ДНК — γH2A.X, в особенности после облучения УФ-В. Инкубация клеток с EDA® не вызывала усиления экспрессии γH2A.X по сравнению с контролем. Однако предварительная инкубация с 0,5 мг/мл EDA® на протяжении 24 ч существенно снижала экспрессию гистонового маркера после облучения УФ-излучением (рис. 4).

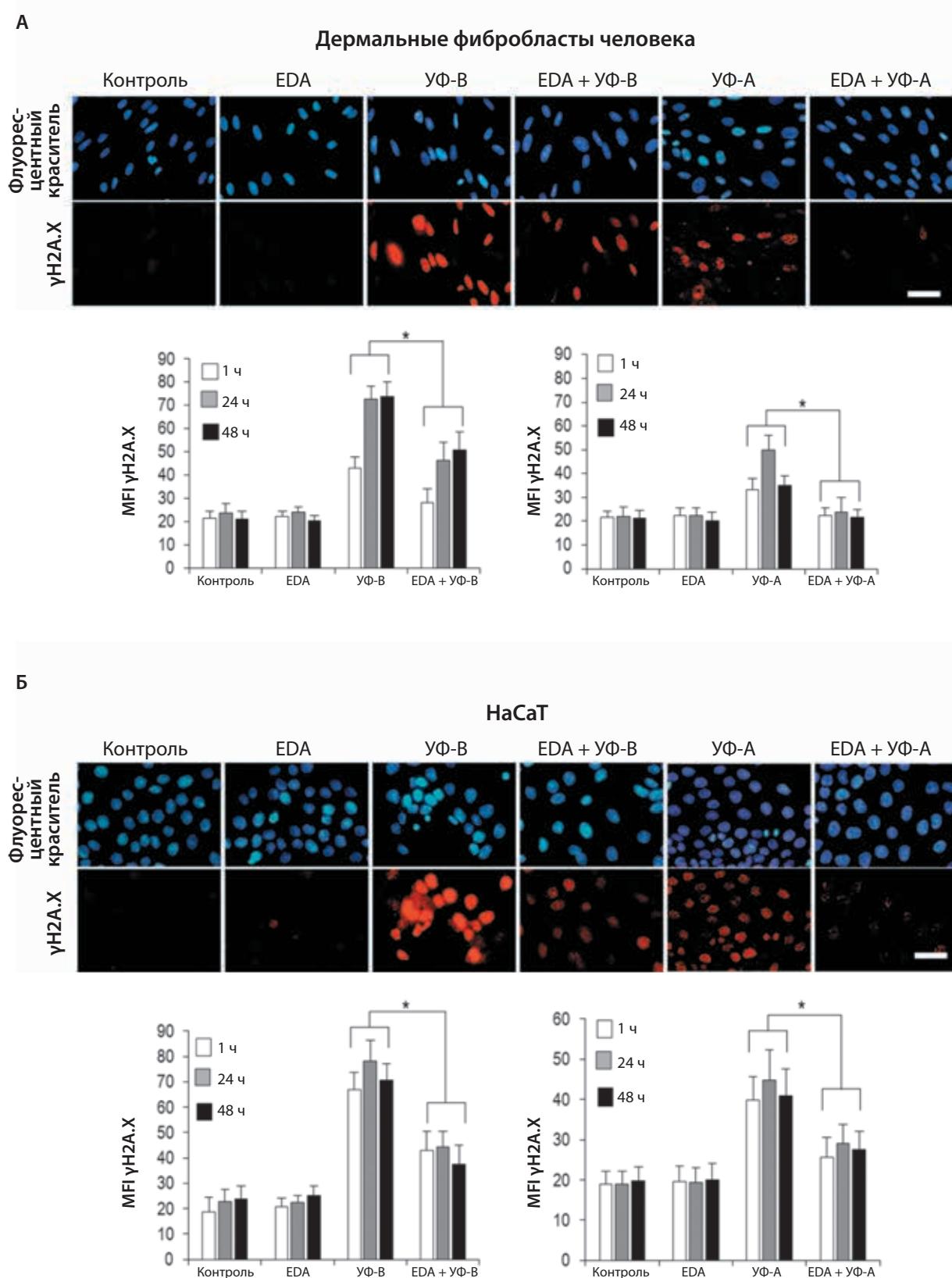


Рис. 4. Экспрессия γH2AX в клетках HDF (A) и Насат (Б). Фиброблсты и кератиноциты были инкубированы с 0,5 мг/мл EDA® на протяжении 24 ч и затем облучены УФ-В (700 мДж/см²) или УФ-А (3000 мДж/см²). Экспрессия γH2AX была исследована через 1, 24 и 48 ч после облучения УФ-В (левый график) и УФ-А (правый график) [8]

Влияние EDA® на уровень поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP)

PARP объединяет ферменты, участвующие в репарации повреждений ДНК и ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. Повреждение клеток под воздействием УФ-В сопровождалось истощением PARP. Предварительная инкубация клеток с EDA® защищала клетки от фототоксичности и предотвращала истощение PARP.

EDA® и уровень каспазы-3

Каспаза-3 имеет много красочных псевдонимов. Ее не случайно нарекли «киллеровой» протеазой или «палачом апоптоза». В процессе апоптоза каспаза-3 участвует в большинстве протеолитических реакций. Инкубация клеток с EDA® значительно снижала экспрессию каспазы-3 в фибробластах и кератиноцитах после облучения УФ-В и УФ-А [6].

EDA® и уровень ММП1

Облучение УФ-В вызывало значительное повышение уровня ММП1 в культурах кератиноцитов и фибробластов. При инкубации клеток с EDA® после облучения наблюдаемый уровень ММП1 оказался на порядок ниже.

На основе полученных результатов можно рассматривать EDA® в качестве безопасного активного агента, способного обеспечить защиту от повреждающего действия УФ-облучения и улучшить гомеостаз и выживаемость кератиноцитов и фибробластов в условиях воздействия ионизирующего излучения.

EDA® предотвращает вызванную ТХДД активацию AhR в кератиноцитах и фибробlastах и сохраняет экспрессию лорикрина в кератиноцитах

Воздействие ТХДД на культуры фибробластов и кератиноцитов *in vitro* в концентрации 10 нМ на протяжении 1,5 ч вызывало повышение экспрессии AhR. Предварительная инкубация клеток с EDA® перед УФ-облучением привела к дефосфорилированию нуклеоцитоплазматического членка AhR. Таким образом, EDA® способен противостоять повышению экспрессии и активации AhR под воздействием УФ-излучения.

Лорикрин составляет основную часть белкового компонента роговой оболочки. Под воздействием ионизирующего излучения нарушается клеточный гомеостаз и, как

следствие, снижается экспрессия лорикрина в кератиноцитах. Предварительная инкубация кератиноцитов перед воздействием ТХДД сохраняет уровень лорикрина в пределах нормы (рис. 5).

Таким образом, EDA® ослабил признаки повреждения ДНК под воздействием УФ и вторичных стрессовых/пропапототических сигналов, таких как аутофагия, активация каспаз и секреция ММП1. Подобные защитные эффекты не зависели от клеточного цикла. EDA® также снизил обусловленную ТХДД активацию и ядерную транслокацию AhR в клетках кожи. Благодаря своим антиоксидантным свойствам EDA® нивелировал вызванное ТХДД снижение экспрессии лорикрина в кератиноцитах — маркера здоровой терминальной дифференциации ороговевающего эпителия. EDA® выступает в качестве средства фармакологической защиты здоровья кожи против ионизирующего излучения, фотостарения и канцерогенеза.

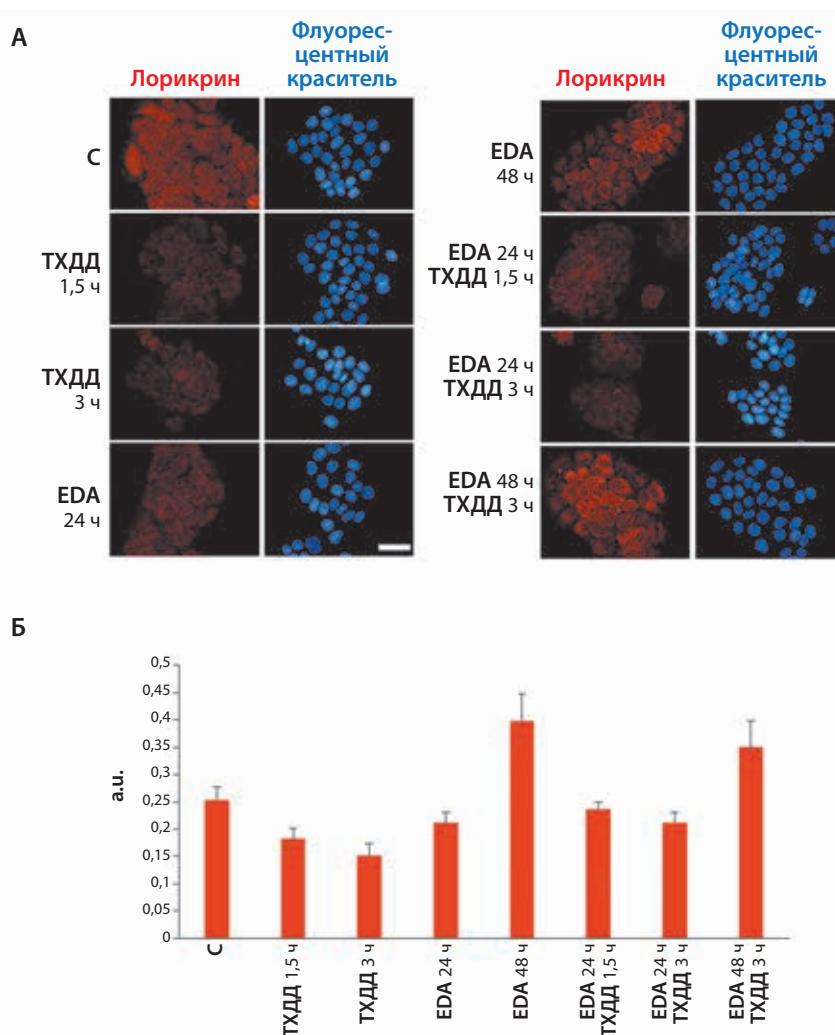


Рис. 5. Экспрессия лорикрина в кератиноцитах под воздействием ТХДД и EDA. Клетки HaCaT были инкубированы с EDA® (0,5 мг/мл) на протяжении 24–48 ч с последующей инкубацией с ТХДД (10 нМ) на протяжении 1,5 или 3 ч. В последующем уровень лорикрина был оценен при помощи иммунофлуоресценции: наглядное изображение (А), график средних значений ИФ лорикрина (Б) [8]

На основе EDA® было создано новое поколение защитных и восстанавливающих средств — линии **Neoretin Rejuvemax** и **Endocare C Ferulic EDAFENCE®**.

SCA®: АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА + ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Еще одним ценным источником биологически активных веществ является секрет улиток *Cryptomphalus aspersa* (*C. aspersa*). Фермеры, выращивавшие съедобных улиток, заметили, что их слизь хорошо заживает раны и смягчает кожу. Именно эта необычайная способность привела к первым исследованиям, проведенным доктором Рафаэлем Абадом (рентгенологом) по лечению кожных поражений пациентов, проходящих лучевую терапию, где клинически наблюдался мощный антиоксидантный и восстановительный эффект секрета *C. aspersa* [9].

Специалистами концерна Cantabria Labs с помощью запатентованного процесса была получена гликопротеиновая композиция SCA® с выраженным регенеративным действием. С 1970-х гг. SCA® успешно применялся у пациентов с лучевым дерматитом и хроническими ранами.

Позже в ходе исследований *in vitro* были обнаружены антиоксидантные свойства препарата, в частности способность связывать АФК.

Основные биологические эффекты входящих в состав SCA® гликозаминогликанов и факторов роста:



- стимуляция производства коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты;
- стимуляция миграции и пролиферации фибробластов;
- восстановление морфологии фибробластов;
- ингибирование плазмина;
- регулирование уровня лорикрина и десмоглеина 1;
- обновление и реорганизация внеклеточного матрикса [10].

Важно подчеркнуть, что процесс получения биологического материала не сопряжен с повреждением улиток: их стимулируют на выработку секрета, который в последующем собирается, фильтруется и тестируется на чистоту и активность.

Согласно клиническим исследованиям, местное нанесение SCA® способно устранять признаки фотостарения, повышать толщину кожи. Кожа становится более гладкой, уменьшается глубина морщин (табл. 3).

Таблица 3. Результаты последних исследований клинической эффективности средств, содержащих биологически активные вещества из секрета и яиц *C. aspersa* [10–14]

Исследование	Выборка и метод коррекции патологических изменений кожи	Результаты
Addor, 2019 [10]. Открытое одноцентровое исследование	Выборка: 120 женщин в возрасте 40–65 лет с возрастными изменениями лица. Метод: местное нанесение SCA® в комплексе с дополнительными агентами в зависимости от типа кожи (масло зеленого кофе, оливковое масло, эктоин, гиалуроновая кислота, пептиды) на протяжении 12 нед	Существенное повышение гидратации кожи у 91% пациентов, упругости у 41%, эластичности у 44%, уменьшение выраженности глубоких морщин у 26% и мелких у 44% на 90-й день (рис. 6)
Truchuelo, 2019 [11]. Двойное слепое исследование на разных сторонах лица	Выборка: 20 женщин, проходящих процедуру неаблятивной коррекции возрастных изменений лица фракционным лазером. Метод: 40% SCA® или индифферентное средство наносились на разные стороны лица сразу после лазерной коррекции или на следующий день	40% SCA® значительно усилил эстетический эффект лазерной терапии и снизил частоту побочных эффектов
Vitale, 2018 [12]. Мультицентровое исследование	Выборка: 40 женщин в возрасте 25–40 лет. Метод: Концентрат Endocare C Pure / Proteoglycanos Oil-Free 2 р/день на протяжении 30 дней	Наблюдалось существенное повышение гидратации, упругости и эластичности кожи, выравнивание тона кожи, уменьшение выраженности морщин на 15-й день после начала терапии (рис. 7)
Draelos, 2017 [13]	Выборка: 40 пациентов с умеренными или выраженными возрастными изменениями лица. Метод: Endocare Cellpro / Cellage Cream & Eye Contour местно 2 р/день 3 мес	Уменьшение выраженности морщин, снижение шероховатости кожи на 53%, повышение эластичности кожи на 39% и осветление кожи на 26%
Truchuelo, 2017 [14]. Одноцентровое слепое исследование	Выборка: 10 женщин с возрастными изменениями кожи рук умеренной или легкой степени. Метод: местное нанесение комбинации IFC-CAF, WGC, RetinSphere Technology 2 р/день 3 мес	Гистологическое исследование образцов биопсии свидетельствует о существенном повышении уровня коллагена, эластина, фибронектина и об утолщении эпидермиса (рис. 8)

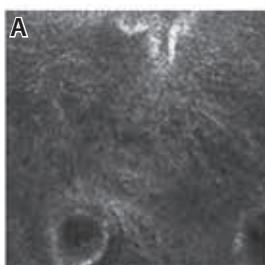


Рис. 6. Снимок дермы (конфокальная рефлекционная микроскопия): А — исходное состояние; Б — увеличение числа коллагеновых волокон на 90-й день терапии [10]

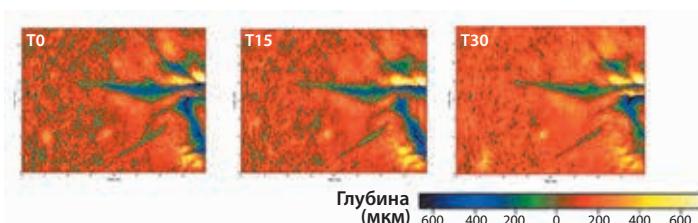
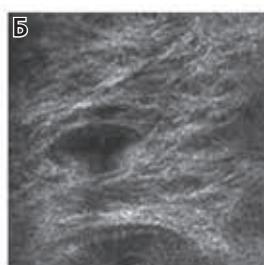


Рис. 7. Уменьшение глубины морщин на 15-й и 30-й день применения Endocare C Pure / Proteoglycanos Oil-Free [11]

SCA® является активным ингредиентом антивозрастной косметической линии Endocare, разработанной специально для коррекции признаков фотостарения и восстановления кожи после агрессивных косметических процедур (лазер, пилинг, дермабразия и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уход за кожей в условиях большого города для поддержания здоровья, коррекции и профилактики признаков фотостарения требует тщательности и комплексного подхода. Простое умывание водой позволяет убрать до 65% секрета сальных желез и осевших на поверхности кожи загрязнений, однако этого недостаточно для полной очистки. Одновременное очищение, увлажнение, антиоксидантную защиту и восстановление могут обеспечить косметические средства, содержащие биологически активные агенты природного происхождения. Как показывают клинические исследования, линии средств Endocare и Neoretin Rejuvemax отлично справляются с поставленными целями.

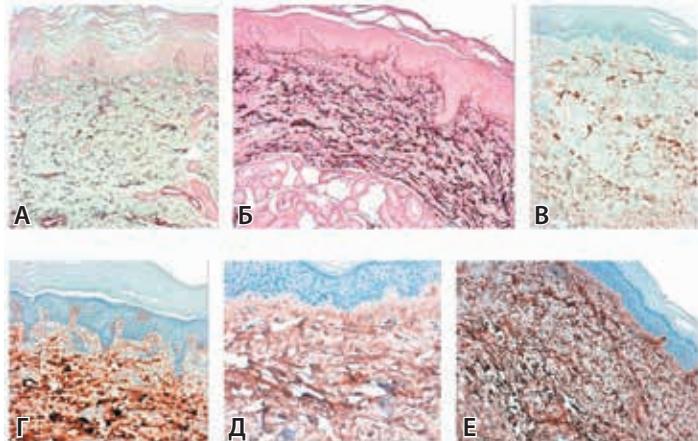


Рис. 8. Иммуногистохимическое окрашивание, свидетельствующее о повышении числа эластиновых волокон (Б) по сравнению с исходным состоянием (А), коллагена III (Г) по сравнению с исходным состоянием (В) и фибронектина (Е) по сравнению с исходным состоянием (Д) в результате местного применения комплекса препаратов (IFC-CAF, WGC, RetinSphere Technology), содержащего фактор активации клеток из яиц *Cryptomphalus aspersa* [14]

ЛИТЕРАТУРА

- Poon F, Kang S, Chien A.L. Mechanisms and treatments of photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2015; 31(2): 65–74.
- Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. Int J Mol Sci 2018; 19(9): 2668.
- Rittié L, Fisher G.J. Natural and sun-induced aging of human skin. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 5(1): a015370.
- <https://www.who.int>
- Троценко Т.В. Косметика anti-pollution: снимите смог с лица! Косметика & Медицина 2018; 4: 18–29.
- Витрук Т.Ю., Рязанцева Н.В., Пестрев П.Н., Мустафина Л.Р. Особенности экспрессии маркеров апоптоза клеток кожи при старении. Бюллетень сибирской медицины 2008; 7: 23–28.
- Ладыгин В.Г., Ширшикова Г.Н. Современные представления о функциональной роли каротиноидов в хлоропластах эукариот. Журнал общей биологии 2006; 67(3): 163–189.
- Zamarrón A, Morel E, Lucena S.R. Extract of *Deschampsia antarctica* (EDA) Prevents Dermal Cell Damage Induced by UV Radiation and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Int J Mol Sci 2019; 20(6): 1356.
- <https://www.cantabrialabs.com>
- Addor F. Topical effects of SCA® (*Cryptomphalus aspersa* secretion) associated with regenerative and antioxidant ingredients on aged skin: evaluation by confocal and clinical microscopy. Clin Cosmet Investig Dermatol 2019; 12: 133–140.
- <http://www.endocare-cantabrialabs.com>
- Vitale M, Perez-Davo A, Zhihao C, Nobile V, Truchuelo M.T. Evaluation of the Efficacy of a New Intensive Antiaging Treatment Based on the Combination of the Secretion of *Cryptomphalus Aspersa*, Vitamin C and Proteoglycans. J Clin Cosmet Dermatol 2018; 2(1).
- Draelos Z.D. The Role of a Natural Mollusk Egg-Derived Ingredient in Facial Appearance. J Drugs Dermatol 2017; 16(7): 678–681.
- Truchuelo M.T, Jiménez N, Miguel-Gómez L, Hermosa A, Sánchez-Neila N, Cuevas J. Histological and Immunohistochemical Evaluation of the Efficacy of a New Cosmetic Formulation in the Treatment of Skin Photoaging. Dermatol Res Pract. 2017; 2017: 8407247.



cantabria labs
Стратегия
глобального
омоложения



ENDOCARE

Дermальная регенерация
Антиоксидантная защита



Восстановление кожи,
повышение тонуса,
эластичности и сияния

SCA[®]

Комплекс с FGF-активностью
для стимуляции фибробластов
и синтеза коллагена



EDAFENCE[®]

Защита от репликативного
старения
и агрессивных факторов
окружающей среды

EDAFENCE[®] – anti-pollution-
технология с подтвержденной
эффективностью. Блокирует AhR
и мобилизует кожный иммунитет.

EDAFENCE[®] является мощным
антиоксидантом и защищает клетки
кожи от озона, табачного дыма,
автомобильных и промышленных
выбросов, тяжелых металлов,
экстремальных температур.

NEORETIN

REJUVEMAX

Прогрессивное
омоложение кожи –
топическая ретинизация



Новое поколение
высокоэффективных
ретиноидов без осложнений

RetinSphere[®] TECHNOLOGY

Гидроксипиноколона ретинаат +
ретинол в глико сферах
и микроспонжах



ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ, РАСПИСАНИЕ
СЕМИНАРОВ на нашем сайте

www.acosm.ru

НАУЧНО ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эксклюзивный дистрибутор:
ООО «АСТРЕЯ» • Тел.: +7 (495) 925-5162
Собственное представительство в Республике Крым:
ООО «АСТРЕЯ КРЫМ» • Тел.: +7 (978) 069-34-40



Троценко Т.В.

Омоложение кожи с помощью топических ретиноидов особенно эффективно на фоне фотоиммунопротекции: данные исследований и практические рекомендации

В публикации обсуждаются результаты совместного применения топических ретиноидов и экстракта луговика антарктического для омоложения кожи и возможные механизмы их действия. Даны некоторые рекомендации по составлению омолаживающих программ ухода на основе линий профессиональной косметики Neoretin Rejuvemax и Endocare C Ferulic EDAFENCE®.

Ключевые слова: ретиноиды, луговик антарктический, фотоиммунопротекция, омоложение

Ретиноиды хорошо известны своей способностью выступать в качестве сигнальных молекул и влиять на ряд клеточных процессов — таких, как рост, деление и дифференцировка клеток, апоптоз, иммуномодуляция. Большинство их эффектов связано с преобразованием в транс-ретиноевую кислоту и последующим связыванием со специфическими ядерными рецепторами ретиноевой кислоты (RAR) и/или X-ретиноидными рецепторами (RXR). Эти рецепторы относятся к факторам транскрипции: их активация влияет на экспрессию ряда ретиноид-чувствительных генов, в том числе и тех, которые управляют процессами клеточной дифференциации и пролиферации.

Активно делящиеся клетки, к которым относятся кератиноциты и себоциты, быстро «отвечают» на местное нанесение ретиноидов ускорением пролиферации и дифференцировки. В результате ускоренного деления базальных кератиноцитов быстрее обновляется клеточный состав эпидермиса, и этот процесс лежит в основе омолаживающего эффекта ретиноидов. Что же касается себоцитов, то на фоне ускорения их пролиферации наблюдается уменьшение продукции кожного сала — клетки просто не успевают его накопить.

Эффективность ретиноидов в коррекции признаков хроно- и фотостарения многократно подтверждена клиническими исследованиями, и вот уже более 30 лет они по праву являются золотым стандартом антивозрастной косметики. Однако уже с первых дней терапии ретиноидами фоточувствительность кожи увеличивается, так что для достижения оптимального результата необходимо подключение защитных средств. К тому же на стадии деления клетки кожи наиболее чувствительны к ультрафиолету и другим агрессивным внешним факторам — например, таким, как загрязнение воздуха или излучение экранов цифровых устройств. Защита не обязательно должна быть пассивной (обеспечиваемой УФ-фильтрами), хотя при терапии ретиноидами настоятельно рекомендуется использовать средства с SPF не ниже 30. В этом плане очень интересны растительные экстракты с их комплексным, часто синергетическим, эффектом, направленным на повышение собственного защитного потенциала кожи. В частности, весьма привлекательной опцией является фотоиммунозащита, подразумевающая поддержку антиоксидантной системы кожи, блокирование арил-углеводородных рецепторов (Ahr) и мобилизацию кожного иммунитета. По такому механизму работает, например, полученный по особой технологии экстракт луговика антарктического *Deschampsia antarctica*.

В этой статье мы представляем данные научных исследований, подтверждающих целесообразность применения топических ретиноидов на фоне фотоиммунопротекции.

Троценко Татьяна Викторовна

Врач-дерматовенеролог, косметолог, ведущий специалист, ООО «Астрея»,
Москва

на правах рекламы

РЕТИНОИДЫ И ФОТОИММУНОПРОТЕКТОРЫ: НАСТУПЛЕНИЕ ПО ДВУМ ФРОНТАМ

В 2019 г. испанская компания Cantabria Labs опубликовала результаты открытого проспективного исследования эффективности нового режима антивозрастного ухода, направленного на устранение признаков фотоповреждения кожи лица [1]. В исследовании принимали участие 22 женщины европеоидной расы в возрасте от 45 до 65 лет, с III и IV типами кожи по Фишпатрику, проживающие в регионе, известном высоким уровнем загрязнения воздуха. Дополнительно была проведена оценка кожной переносимости и безопасности использованной схемы, поскольку именно побочные эффекты часто бывают причиной прекращения использования топических ретиноидов до окончания курса и не позволяют достичь поставленной цели.

Схема ухода включала применение двух безводных полуокклюзивных препаратов, созданных на основе запатентованных технологий — RetinSphere Technology® (RST) и EDAFENCE® (EDAT).

Технология RST использует ретинол и гидроксипинаколона ретиноат. Для стабилизации ретинола, улучшения его переносимости и проникновения в кожу реализована инновационная система доставки. Гидроксипинаколона ретиноат — ретиноид нового поколения, способный быстро проникать в кожу и непосредственно, без предварительного гидролиза, связываться с рецепторами ретиноевой кислоты. При этом он не дает побочных эффектов, характерных для третиноина. Такая двойная система обеспечивает как быстрое, так и пролонгированное действие.

Технология EDAT была выбрана в качестве дополнения, поскольку полученный с ее помощью стандартизованный водный экстракт луговика антарктического обладает особыми цитопротекторными и фотоиммунозащитными свойствами, обусловленными специфическим набором вторичных метаболитов, характерных для этого полиикстремофильного растения. Ранее проведенные исследования показали, что EDAT защищает клетки кожи от преждевременного старения, спровоцированного воздействием активных форм кислорода и экотоксикантов, в том числе диоксинов [2–4]. Последние участвуют в избыточной активации AhR, что приводит к окислительному стрессу и повреждению ДНК. EDAT демонстрирует antagonизм к этому рецептору в кератиноцитах, что свидетельствует о его защитном дей-

ствии, а также влияет на экспрессию лорикрина — белка, необходимого для нормального функционирования кожного барьера.

Использованное в эксперименте концентрированное средство с 0,5% ретинола, 0,5% EDAT и 4% ниацинамида предназначалось для устранения признаков фотостарения. Второй крем, названный авторами *переходным*, содержал 0,02% ретинола, 0,8% EDAT и 3% ниацинамида и применялся для постепенной адаптации кожи к концентрированному препаратуре. В качестве вспомогательного средства использовался солнцезащитный крем с SPF 50+. Все средства применялись в течение 90 дней по схеме, приведенной в табл. 1.

Эффективность схемы оценивали по общей площади и количеству морщин, а также упругости и эластичности кожи.

Приборная оценка количества морщин в области вокруг глаз при помощи Visioline показала, что на 30-й день число морщин уменьшилось почти на 30%, но к концу эксперимента разница составила чуть более 10% — т.е. на 90-й день количество морщин в периокулярной области несколько увеличилось по сравнению с 30-м днем (рис. 1). Исследователи предположили, что это может быть обусловлено некоторым увеличением сухости кожи, — этот побочный эффект довольно часто наблюдается при топической терапии с применением ретиноидов, — и рекомендовали включать в схему ухода дополнительные увлажняющие средства. Однако в целом полученные результаты по сокращению

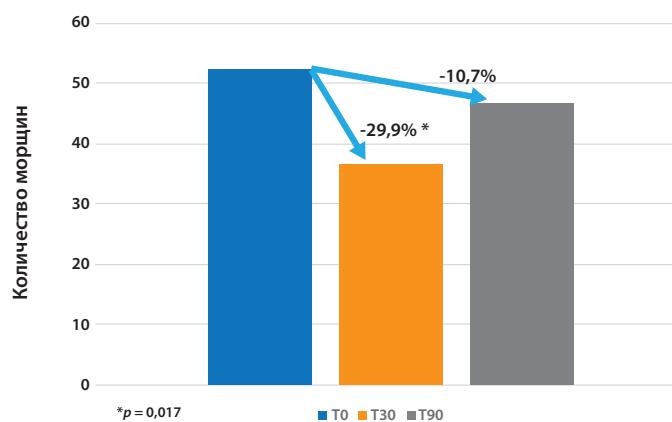


Рис. 1. Существенное сокращение площади и количества морщин в периокулярной области, наблюдаемое на 4-й неделе эксперимента (T30), но не на 12-й (T90)

Таблица 1. Схема антивозрастного ухода

Недели эксперимента	Дни	Средство, используемое на ночь	Солнцезащитное средство
1–2	14	Первый вечер: концентрированное средство. Последующие два вечера: переходный крем. Цикл повторяется до конца периода	Каждое утро
3–4	30	Концентрированное и переходное средство поочередно до конца периода	Каждое утро
5–12	90	Концентрированное средство наносится два вечера подряд, а следующим вечером применяется переходный крем. Цикл повторяется до конца эксперимента	Каждое утро



Рис. 2. Изображение морщин в периокулярной области у одной из участниц в начале эксперимента (А), через 4 нед (Б) и через 12 нед (В), демонстрирующее повышение эластичности кожи

количества морщин весьма обнадеживают, что подтверждается и анализом фотоснимков, сделанных на разных этапах исследования (рис. 2).

Упругость (R_0) и эластичность (R_6) оценивали при помощи кутометра. К концу 4-й недели (T2) наблюдалось повышение упругости кожи на 17,5 % по сравнению с исходным уровнем, в то время как среднее значение вязкоэластичности (параметр R_6) было малозаметно. В конце эксперимента (T3) наблюдалось статистически значимое улучшение упругости по сравнению с исходным уровнем на 41,7 % ($p = 0,002$), тогда как вязкоэластичность выросла на 12,8% (рис. 3).

Наблюдаемые функциональные и структурные изменения хорошо коррелировали с субъективной оценкой состояния кожи: все участницы исследования отметили, что их кожа стала выглядеть более свежей и молодой, заметно улучшилась ее текстура.

Средства, использованные в эксперименте, продемонстрировали хорошую переносимость у 86,5% участниц, и лишь у одной были отмечены зуд, сухость и шелушение. Исследователи предположили, что такая хорошая толерантность была достигнута благодаря инновационной системе доставки ретинола и наличию ниацинамида, обладающего противовоспалительным действием.

В целом результаты эксперимента свидетельствуют о том, что предложенная схема может быть успешно применена для существенного улучшения внешнего вида стареющей кожи, а также для профилактики ускоренного старения. Одним из важных аспектов омоложения с использованием этой схемы является блокирование повреждений, спровоцированных внешними факторами

(загрязнение воздуха, ультрафиолет и др.). Экстракт луговика арктического продемонстрировал высокую антигистаминическую активность в отношении AhR, что позволяет эффективно модулировать меланогенез, барьерную функцию, фотоиндукционные биологические реакции и кожный иммунитет. Ранее было установлено, что технология EDAT способствует стимуляции выработки лорикрина — белка, играющего важную роль в обеспечении нормального функционирования кожного барьера и, соответственно, лучшей защиты от воздействия загрязненного воздуха. Второй важный аспект, без которого было бы невозможно существенное улучшение внешнего вида и свойств стареющей кожи, несомненно, связан с технологией RST.

Достигнутое в описываемом исследовании улучшение эластичности и упругости кожи лица позволяет предположить, что наблюдаемые эффекты отчасти связаны с увеличением содержания коллагена в сосочковом слое дермы за счет ингибирования его деградации и стимуляции синтеза, а отмечаемая гладкость кожи и уменьшение морщин являются результатом эпидермальной гиперплазии, уплотнения рогового слоя, утолщения зернистого слоя и увеличения содержания гликозаминогликанов в эпидермисе и дерме. Применяемая схема топического использования ретиноидов в сочетании с фотоиммунопротектором обеспечивает объективное улучшение ряда параметров кожи лица, в том числе значительное повышение эластичности и видимое омоложение после 90 дней применения по сравнению с параметрами, зафиксированными в начале эксперимента.

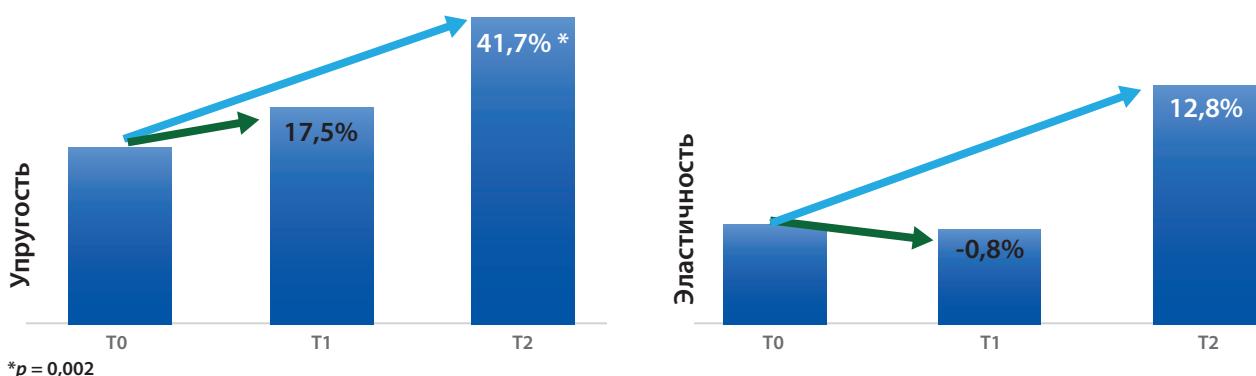


Рис. 3. Графическое представление результатов кутометрии, иллюстрирующее значительное улучшение упругости (R_0) и изменение эластичности (R_6) на 30-й день (4-я неделя) и в конце испытаний

КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДЛЯ СОСТАВЛЕНИЯ ПРОГРАММ ОМОЛОЖЕНИЯ КОЖИ НА ОСНОВЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕТИНОИДОВ И ФОТОИММУНОПРОТЕКТОРОВ

Среди разработок испанской компании Cantabria Labs, на основе которых могут быть выстроены схемы антивозрастного ухода в рамках концепции совместного применения ретиноидов и фотоиммунопротекторов, можно выделить 2 линии: Neoretin Rejuvemax и Endocare C Ferulic EDAFENCE®, разработанные на основе вышеупомянутых технологий RST и EDAT.

Линия Neoretin Rejuvemax

Помимо комплекса ретиноидов и экстракта луговика антарктического, в состав средств линии входит ряд активных ингредиентов, обеспечивающих комплексное воздействие:

- **Ниацинамид** (витамин B₃) укрепляет барьерную функцию кожи, усиливает синтез коллагена и эластина, улучшает микроциркуляцию, уменьшает покраснение и пигментацию, а также сужает поры, регулирует образование себума, подавляет гликирование белков, сокращает морщины и в целом улучшает текстуру кожи.
- **Витамин С** — не только мощный антиоксидант: он стимулирует выработку коллагена в дерме, оказывает фотопротекторное действие, осветляет кожу за счет ингибирования тирозиназы, укрепляет кожный барьер.

- **Витамин Е** — еще один сильный антиоксидант, особенно хорошо работающий в паре с витамином С. Он ускоряет регенеративные процессы, стимулирует синтез коллагена и эластина, укрепляет липидный барьер, устраняет сухость и шелушение.
- **Тргалоза** хорошо увлажняет кожу, защищает клеточные мембранны, способствует восстановлению нарушенной барьерной функции, работает как антиоксидант и усиливает действие ретиноидов.
- **Гиалуроновая кислота** эффективно увлажняет, помогает восстановить эпидермальный барьер, оказывает противовоспалительное и успокаивающее действие, активизирует регенерацию.
- **Бисаболол** обладает выраженным противовоспалительным и успокаивающим действием за счет ингибиравания выброса провоспалительных цитокинов. Он ускоряет процессы заживления, уменьшает пигментацию и способствует лучшему проникновению в кожу других активных веществ.
- **Таурин** — аминокислота, обладающая свойствами осморегулятора, фото- и радикалопротектора. Стимулирует активность митохондрий, укрепляет клеточные мембранны и ингибирует гликирование структурных белков.

В составе линии есть 2 группы средств, предназначенные для ухода за кожей, адаптированной либо неадаптированной к ретинолу, что имеет большое значение для составления программ ухода по образцу описанной выше. Краткие сведения о средствах линии и рекомендации по их применению представлены в табл. 2, 3.

Таблица 2. Краткое описание средств линии Neoretin Rejuvemax

Средство	Активные ингредиенты	Краткие характеристики
 Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream Дневной защитный крем с ретинолом	Гидроксипинаколона ретиноат, ретинол в микроспонжах и гликосферах, ниацинамид, витамин С, экстракт луговика антарктического, гиалуроновая кислота, витамин Е, трегалоза, таурин	Легкий, быстро впитывающийся крем для омоложения и ежедневной защиты кожи от преждевременного старения
 Neoretin Rejuvemax Transition Cream Омолаживающий крем-транзит с ретинолом	Экстракт луговика антарктического, ниацинамид, гиалуроновая кислота, витамин С, ретинол в микроспонжах и гликосферах, гидроксипинаколона ретиноат, витамин Е, трегалоза, таурин	Очень комфортный крем с реструктурирующим, смягчающим и увлажняющим действием обеспечивает максимальную толерантность кожи в процессе ретинизации

Таблица 2. Продолжение

Средство	Активные ингредиенты	Краткие характеристики
	Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel Омолаживающий ретурктурирующий гель с ретинолом	Ретинол в микроспонжах и гликосферах, гидроксипинаколона ретиноат, ниацинамид, гиалуроновая кислота, экстракт луговика антарктического, аскорбиновая кислота, бисаболол, витамин Е Шелковистый гель для кожи, не адаптированной к ретинолу, включает ретиноловый комплекс RETINSPHERE® в оптимальной концентрации для эффективного обновления кожи, улучшения ее текстуры, разглаживания морщин
	Neoretin Rejuvemax Gel Intense Омолаживающий интенсивный гель с ретинолом	Ретинол в микроспонжах и гликосферах, гидроксипинаколона ретиноат, ниацинамид, гиалуроновая кислота, экстракт луговика антарктического, аскорбиновая кислота, бисаболол, витамин Е Интенсивный гель шелковистой текстуры для кожи, адаптированной к ретинолу, содержит высокую концентрацию ретинолов и обеспечивает интенсивное действие для достижения быстрых и видимых результатов омоложения

Таблица 3. Схемы применения системы Neoretin Rejuvemax

Срок	Утром	На ночь
Кожа, адаптированная к ретинолу		
1-я и 2-я неделя	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	2 ночи: Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Gel Intense 3 ночи: Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Gel Intense
	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	При хорошей переносимости кожей режима предыдущих недель чередовать Neoretin Rejuvemax Gel Intense и Neoretin Rejuvemax Transition Cream через день
3-я и 4-я неделя	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	При хорошей переносимости кожей режима предыдущих недель: 2 ночи: Neoretin Rejuvemax Gel Intense 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Transition Cream 3 ночи: Neoretin Rejuvemax Gel Intense 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Transition Cream
Со 2-го месяца	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	При хорошей переносимости кожей режима предыдущих недель: 2 ночи: Neoretin Rejuvemax Gel Intense 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Transition Cream 3 ночи: Neoretin Rejuvemax Gel Intense 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Transition Cream
Кожа, не адаптированная к ретинолу		
1-я и 2-я неделя	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	2 ночи: Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel 3 ночи: Neoretin Rejuvemax Transition Cream 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel
	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	При хорошей переносимости кожей режима предыдущих недель чередовать Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel и Neoretin Rejuvemax Transition Cream через день
Со 2-го месяца	Neoretin Rejuvemax Day Defense Cream	При хорошей переносимости кожей режима предыдущих недель: 2 ночи: Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Transition Cream 3 ночи: Neoretin Rejuvemax Restructuring Gel 1 ночь: Neoretin Rejuvemax Transition Cream

Линия Endocare C Ferulic EDAFENCE®



- В программы омоложения, построенные на комбинации ретиноидов и фотоиммунопротекторов, отлично вписываются средства линии Endocare C Ferulic EDAFENCE®, основанной на сочетании стандартизованного экстракта луговика антарктического с синергетическим комплексом антиоксидантов и факторов роста:
- **Экстракт луговика антарктического** блокирует активацию рецепторов AhR, защищает клетки кожи от свободных радикалов и АФК, ингибирует воспаление и укрепляет кожный барьер.
 - **3-о-этиласкорбиновая кислота** эффективно нейтрализует АФК, стимулирует синтез коллагена, сокращает длину и глубину морщин, осветляет пигментацию и оказывает выраженное противовоспалительное действие.
 - **Феруловая кислота** — сильный антиоксидант, ингибитор тирозиназы. Обладает УФ-защитными свойствами.
 - **Факторы роста фильтрата секрета улитки** *Cryptomphalus aspersa* — композиция гликопротеинов

с выраженным регенеративным и антиоксидантным действием; способствует обновлению и реорганизации внеклеточного матрикса, стимулирует выработку структурных белков и гликозаминогликанов.

Сыворотка Endocare C Ferulic EDAFENCE® Serum может быть рекомендована для ежедневного использования с целью защиты кожи от стрессовых факторов окружающей среды, провоцирующих преждевременное старение. Она усиливает собственную антиоксидантную систему кожи, помогает восстановлению кожи после агрессивных косметических процедур, делает ее более гладкой, упругой и эластичной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антивозрастные процедуры, позволяющие нивелировать негативное влияние внешних факторов, стимулирующие механизмы восстановления и хорошо переносимые кожей при длительном применении, имеют важное значение для современной косметологии. Схема антивозрастного ухода, основанная на совместном применении ретиноидов и фотоиммунопротекторов, не только демонстрирует высокую объективную и субъективную эффективность, но и — что немаловажно — вполне безопасна и комфортна для кожи. Это существенно расширяет возможности косметологов в плане составления программ омолаживающего ухода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perez Davó A., Truchuelo M.T., Vitale M., Gonzalez-Castro J. Efficacy of an Antiaging Treatment Against Environmental Factors: Deschampsia antarctica Extract and High-tolerance Retinoids Combination. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019; 12: 65–70.
2. Zamarrón A., Morel E., Lucena S.R., Mataix M., Pérez-Davó A., Parrado C., González S. Extract of Deschampsia

- antarctica (EDA) Prevents Dermal Cell Damage Induced by UV Radiation and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1356.
3. Milani M., Hashtroody B., Piacentini M., Celleno L. Skin protective effects of an antipollution, antioxidant serum containing Deschampsia antarctica extract, ferulic acid and vitamin C: A controlled single-blind, prospective trial in women living in urbanized, high air pollution ar-
- ea. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2019; 12: 393–399.
4. Milani M., Piacentini M., Celleno L. A Serum Containing Deschampsia antarctica Extract, Ferulic Acid and Vitamin C has Anti-Pollutant Effects on Skin Exposed to High Tropospheric Ozone Levels: A Controlled Single-Blind, Prospective Clinical Trial in Women Living in Urbanized, High Air Pollution Area during the Summer Season. *J Clin Exp Dermatol Res* 2019; 10: 510.



реклама

УрбанЛаб:
лаборатория
фотоиммунозащиты
и anti-pollution
Обучающий проект
компании «Астрея»
ВЕБИНАРЫ
СЕМИНАРЫ
КОНФЕРЕНЦИЯ

www.acosm.ru





Эксклюзивный дистрибутор:

ООО «Астрия» • Тел.: +7 (495) 925-5162

Собственное представительство в Республике Крым:

ООО «Астрия Крым» • Тел.: +7 (978) 069-34-40

ВСЕ БРЕНДЫ, НОВИНКИ,
РАСПИСАНИЕ СЕМИНАРОВ
на нашем сайте

www.acosm.ru

> DERMATIME

> KEENWELL

> BIRETIX

> ENDOCARE

> NEORETIN

> HELIOCARE

> MEDITOPIK

> EVENSWISS

> INSTITUTE BCN

> ALTAMARINE

> ZIMBERLAND

Спрашивайте каталоги
и следите за обновлениями!



Астрия Косметология

astraea_ru

ФЕВРАЛЬ 2020