

ANTI-AGE

КОСМЕТОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

Энергетическая подзарядка

Йога, массаж
и натурпродукты:
доказано — работает

Истинное омоложение кожи: *это реально*

Космецевтика и филлеры
последнего поколения
в антивозрастных программах

Бьютификация лица и тела

Где предел совершенства?

Как управлять возрастом?

От генетического теста до визита к косметологу



EVENSWISS



WITH DERMATOPOIETIN®

**СИГНАЛЬНАЯ
КОСМЕТИКА
EVENSWISS (Швейцария)**

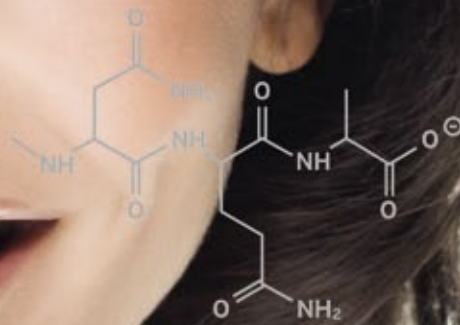
Косметические препараты по уходу за кожей и волосами для поддержания естественного процесса обновления и омоложения.

Революционный подход к омоложению кожи для активизации естественных обменных процессов.

Уникальный запатентованный пептидный комплекс

DERMATOPOIETIN + HEXADELTINE

запускает каскад биохимических сигналов, стимулирующих выработку коллагена, эластина, факторов роста в клетках глубоких слоев кожи.



EVENSWISS
Signal



Collagen, Elastin,
Hyaluronic Acid



Эксклюзивный дистрибьютор: ООО «Астрей» | Тел.: +7 (495) 925-5162

Собственное представительство в Республике Крым: ООО «Астрей Крым» | Тел.: +7 (978) 756-4327

НИКАКИХ СЕКРЕТОВ. ТОЛЬКО НАУКА

Доказанная красота. Безупречное швейцарское качество

ООО
Астрей

www.acosm.ru



ТРОЦЕНКО ТАТЬЯНА ВИКТОРОВНА

Врач-дерматолог, косметолог, ведущий эксперт-методист ООО «Астрей» (Россия)



ПОМЫТКИН ИГОРЬ АНАТОЛЬЕВИЧ

К.х.н., главный разработчик и научный консультант United Cosmeceuticals (Швейцария)

Цитокиновая косметика для омоложения кожи – новые герои, широкие возможности, доказанный результат

Интерлейкин-1 альфа (IL-1α) – это эпидермальный цитокин, выполняющий сигнальную функцию в коже. IL-1α запускает набор программ, включающих регуляцию проницаемости эпидермального барьера, регенерацию эпидермиса, ремоделирование дермы и защиту от инфекций. Продукция IL-1α в коже падает с возрастом. Компенсация возрастного дефицита IL-1α в коже является новым многообещающим подходом к созданию анти-возрастных косметических средств. IL-1α входит в состав пептидной композиции Dermatoipoetin®, предназначенной для восстановления защитных и регенераторных возможностей кожи. Эффективность пептидной композиции доказана клиническими испытаниями.

Вступление

Идея использовать те же самые сигнальные молекулы, что использует организм для регуляции протекающих в нем многочисленных физиологических процессов, не нова. В современной медицине она уже реализована и в системной, и в локальной терапии различных заболеваний. В первом случае используются гормональные препараты, цель которых – скорректировать дисбаланс определенных гормонов в организме. Во втором предпринимается попытка

нормализовать сигнальную регуляцию в пределах одного органа путем таргетной доставки необходимых веществ. В этом плане кожа представляет собой наиболее удобный объект воздействия, поскольку к ней есть доступ снаружи.

В коже, как и в любом другом органе, существует целая система сигнальных путей, в которую вовлечено множество самых разнообразных сигнальных веществ. Каждое из них выполняет свою роль и необходимо для поддержания здоровья кожи. И все же некоторые из них имеют для кожи особое значение,

Ключевые слова:
старение кожи,
интерлейкин-1 альфа,
IL-1α, коллаген,
ультрасонография,
двухфотонная
флуоресцентная
микроскопия,
биомеханические
свойства кожи,
Dermatoipoetin,
Evenswiss

поскольку регулируют главную функцию кожи — защитную.

Имеется прямая связь между внешним видом кожи и ее способностью выполнять защитную функцию: кожа, адекватно справляющаяся с возложенной на нее ролью, выглядит здоровой и более молодой. Поэтому косметические средства, восстанавливающие, укрепляющие и поддерживающие барьерные и защитные системы кожи, можно с полным основанием отнести к косметике anti-age в самом широком ее смысле: это и профилактика преждевременных возрастных изменений, и коррекция возникших внешних признаков старения кожи (прежде всего таких, как грубая текстура, сеточка поверхностных морщинок, неровный тон).

В этой статье речь пойдет об одном из цитокинов кожи, биологическое действие которого хорошо изучено, а клинические эффекты подкреплены доказательной базой. Это интерлейкин-1 альфа (IL-1α) — эпидермальный цитокин, один из главных регуляторов защитной функции кожи.

Точки контроля интерлейкина-1 альфа

IL-1α — небольшой сигнальный пептид (цитокин), впервые описанный в 1985 г. Кожа производит IL-1α постоянно и в больших количествах: 1 г рогового слоя эпидермиса содержит до 600 тыс. Международных единиц активности IL-1α [1], что примерно в 300 тыс. раз превышает активность IL-1α в крови в норме. Таким образом, **IL-1α является преимущественно эпидермальным цитокином**. Произведенный кератиноцитами IL-1α связывается с рецепторами на поверхности клеток и запускает набор программ, направленных на повышение защитной функции кожи в самых разных ее проявлениях: он участвует в регуляции проницаемости эпидермального барьера, регенерации эпидермиса, контроле меланогенеза, защите от инфекций.

Производство IL-1α в коже может значительно повышаться в случае изменений условий окружающей среды, например, под действием ультрафиолетового облучения [2], детергентов, механического стресса, а также в случае травм и ране-

ний. Гликолевый пилинг повышает продукцию IL-1α в коже [3].

IL-1α в регуляции проницаемости эпидермального барьера

Роговой слой эпидермиса — это первый барьер, защищающий организм от проникновения токсинов, аллергенов и различных микроорганизмов, а также обеспечивающий контроль над транс-эпидермальной потерей воды. IL-1α играет важную роль в поддержании структурной целостности этого барьера, на что указывают результаты исследований. Например:

- Эпидермальный барьер имеет повышенную проницаемость у мышей, нокаутных по рецептору интерлейкина-1 [4].
- Нарушение целостности барьера путем химического или механического воздействия вызывает немедленное повышение экспрессии IL-1α [5] и его выделение из кератиноцитов [4].
- Положительный эффект IL-1α связан с усилением синтеза липидов, формирующих эпидермальный барьер, и нормализацией ламеллярной структуры рогового слоя [6].

IL-1α в регуляции регенерации эпидермиса

IL-1α является первичным индуктором регенерации эпидермиса [7–11]. Хотя IL-1α не стимулирует рост кератиноцитов напрямую, он делает это через специальный двойной паракринный регуляторный механизм. Произведенный кератиноцитами IL-1α заставляет фибробласты дермы синтезировать и выделять целый набор факторов роста, включающий фактор роста кератиноцитов (KGF), колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и фактор роста гепатоцитов (HGF). В свою очередь, эти факторы роста запускают процесс пролиферации и дифференциации кератиноцитов эпидермиса. Введение антител к IL-1α или антагониста рецептора интерлейкина-1 в смешанную клеточную культуру кератиноцитов и фибробластов ингибирует выделение фибробластами KGF и таким образом ингибирует рост кератиноцитов. Эти данные указывают на то, что IL-1α играет незаменимую роль в регенерации эпидермиса.

Регенерацию поврежденного эпидермального барьера можно ускорить внутрикожным введением IL-1α как в молодой, так и в стареющей коже, с более выраженным эффектом в стареющей коже.

IL-1α в защите от кожных инфекций

IL-1α ограничивает инвазию патогенных микроорганизмов в коже не только путем поддержания целостности пассивного физического барьера — рогового слоя, но и путем активизации иммунной защиты.

IL-1α запускает продукцию антимикробных пептидов, модулирующих врожденный клеточный иммунитет, в супрабазальном слое эпидермиса. Эти пептиды синтезируются и далее распределяются по всей толщине эпидермиса, включая роговой слой, обеспечивая защиту кожи от инфекций. Спектр синтезируемых пептидов очень широк и включает пептиды нескольких классов, в т.ч. β-дефензины 1 и 2 [12, 13], кателицидин LL-37 [13], липокалин-2 [14, 15] и калпротектиновый комплекс S100A8/S100A9 [14, 16].

IL-1α в поддержании фотозащитной функции кожи

Защитная функция кожи включает также ее способность защищать организм от ультрафиолетового излучения. Фотозащиту обеспечивают меланоциты, продуцирующие пигмент меланин, и кератиноциты, распределяющие меланин по поверхности кожи.

IL-1α участвует в регуляции пигментообразования в коже. IL-1α напрямую подавляет пролиферацию меланоцитов и ингибирует активность тирозиназы — фермента, ответственного за синтез пигмента меланина [17]. В то же время IL-1α индуцирует экспрессию факторов, отвечающих за рост меланоцитов и синтез меланина, в т.ч. проопиомеланокортина (POMC), адренкортикотропного гормона (ACTH), меланоцитстимулирующего гормона (MSH), бета-липотропного гормона (β-LPH) [18], эндотелина-1 [19], а также экспрессию рецепторов к ним [20]. С учетом того, что ультрафиолет увеличивает продукцию IL-1α в коже, IL-1α играет роль индуктора меланогенеза в ответ на получение дозы ультрафиолетового облучения.

IL-1α в ремоделировании дермы

Несмотря на то что основные защитные структуры кожи сосредоточены в эпидермисе, состояние дермы оказывает на них большое влияние. Так, фибробласты и кератиноциты активно обмениваются друг с другом сигналами, особенно в случае нарушения целостности кожного покрова. А межклеточное вещество дермы отвечает за своевременную поставку в эпидермис необходимых веществ (строительных, сигнальных) и вывод из эпидермиса продуктов обмена. В этой связи участие IL-1α в синтезе компонентов внеклеточного матрикса дермы тем более интересно.

Коллаген I типа является основным компонентом кожи человека (более 90% в пересчете на сухой вес). Коллагеновые волокна образуют регулярную структуру в дерме, обеспечивающую высокую механическую прочность кожи и защищающую кожу от разрывов и повреждений. Эластин придает коже свойство эластичности, т.е. способность восстанавливать форму после растяжения. IL-1α регулирует как процесс синтеза, так и распада коллагена, воздействуя на продукцию субстратов, ферментов и вторичных регуляторов синтеза и деградации коллагена фибробластами дермы [21–23]. В частности, IL-1α стимулирует продукцию предшественников коллагена I и III типов, продукцию коллагеназы, разрушающей коллаген в дерме, продукцию ингибитора коллагеназы (TIMP), а также продукцию простагландина PGE₂, регулирующего конверсию проколлагена в коллаген.

Итоговый результат процесса зависит от концентрации IL-1α в коже. В диапазоне низких концентраций IL-1α сдвигает баланс в сторону наполнения кожи коллагеном, причем максимальный эффект достигается при концентрации IL-1α 1 пикомоль. С увеличением концентрации IL-1α стимулирует одновременно и синтез, и деградацию коллагена, запуская процесс замены старого коллагена новым. Параллельно IL-1α стимулирует синтез тропоэластина, предшественника эластина, в дерме [24].

В целом IL-1α играет роль регулятора ремоделирования дермы, влияя на регуляторные пути синтеза и деградации компонентов дермы.

Компенсация возрастного дефицита интерлейкина-1 альфа – новый подход к восстановлению защитных функций кожи

С возрастом продукция IL-1α в коже снижается [25–27]. То же самое наблюдается при стрессе — кортизол, гормон стресса, подавляет постоянную продукцию IL-1α кератиноцитами человека [28]. Поэтому старение и стресс являются двумя основными факторами, вызывающими дефицит IL-1α в коже.

Считается, что существует связь между возрастным дефицитом IL-1α и понижением способности кожи к регенерации, снижением врожденного клеточного иммунитета и увеличением риска инфекций и новообразований [29, 30]. В этой связи компенсация возрастного дефицита IL-1α в коже является обоснованным подходом к восстановлению защитных функций кожи и ее способности к регенерации.

Синтетический IL-1α (sh-Polypeptide-17) входит в состав пептидной компо-

зиции Dermatopoietin®, предназначенной для восстановления защитной функции кожи. Влияние этой композиции на уровни коллагена и эластина в стареющей коже подтверждено методом двухфотонной лазерной флуоресцентной микроскопии, а улучшение структуры дермы и ее биомеханических свойств — с помощью ультразвукового сканирования кожи и кутометрии соответственно.

Уровни коллагена и эластина

На рис. 1 представлены изображения кожи на глубинах 50 и 70 мкм, полученные методом двухфотонной лазерной флуоресцентной микроскопии. Гель с пептидной композицией Dermatopoietin® или гель-плацебо наносили на кожу предплечий здорового мужчины-волонтера в возрасте 63 года дважды в день в течение 28 дней. Гель с Dermatopoietin® значительно увеличил содержание волокон коллагена по сравнению с плацебо (75% vs. 8%, $p < 0,01$), причем увеличение коллагена сопровождалось увеличением содержания эластина.

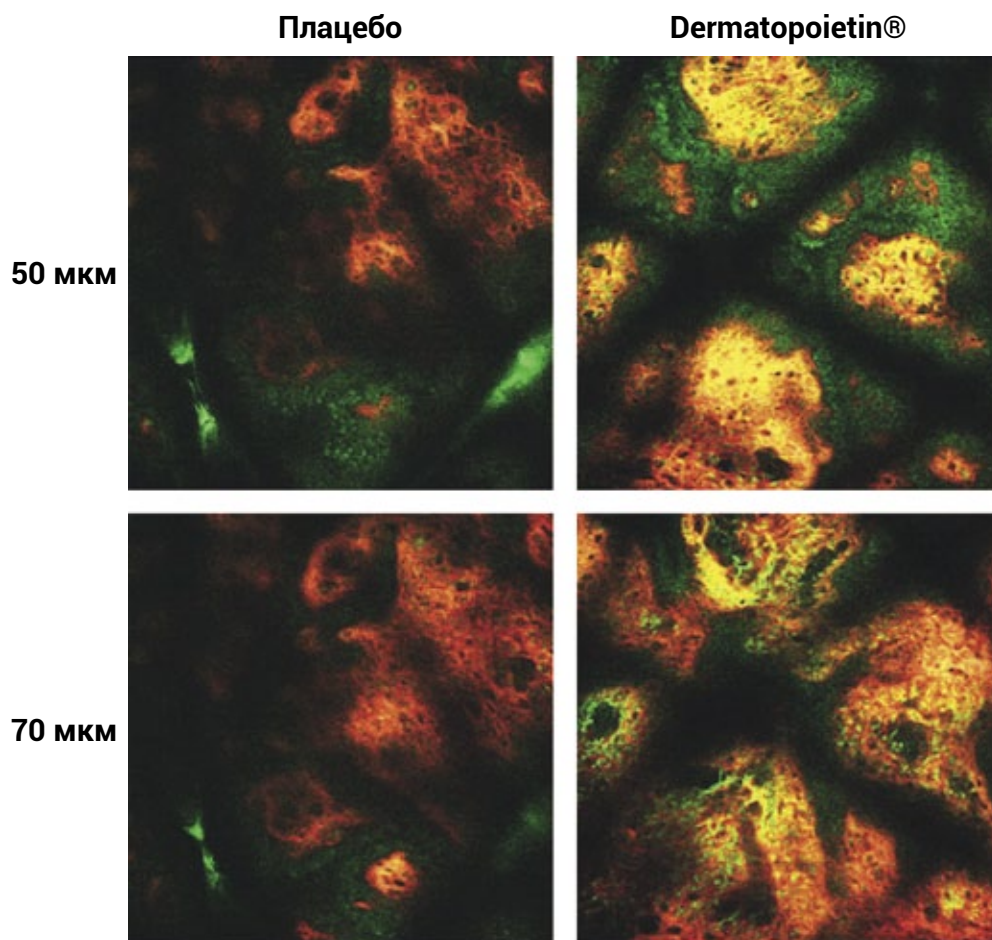


РИС. 1. Эффект пептидной композиции Dermatopoietin® на уровень коллагена и эластина в коже: волокна коллагена выделены красным цветом, а волокна эластина — зеленым. Изображения кожи (вид сверху) получены с использованием фемтосекундного лазера Mai-Tai Broad Band DeepSee. Исполнитель исследований: Dr. Leo Khirug, Neurotar Ltd. (Хельсинки, Финляндия)

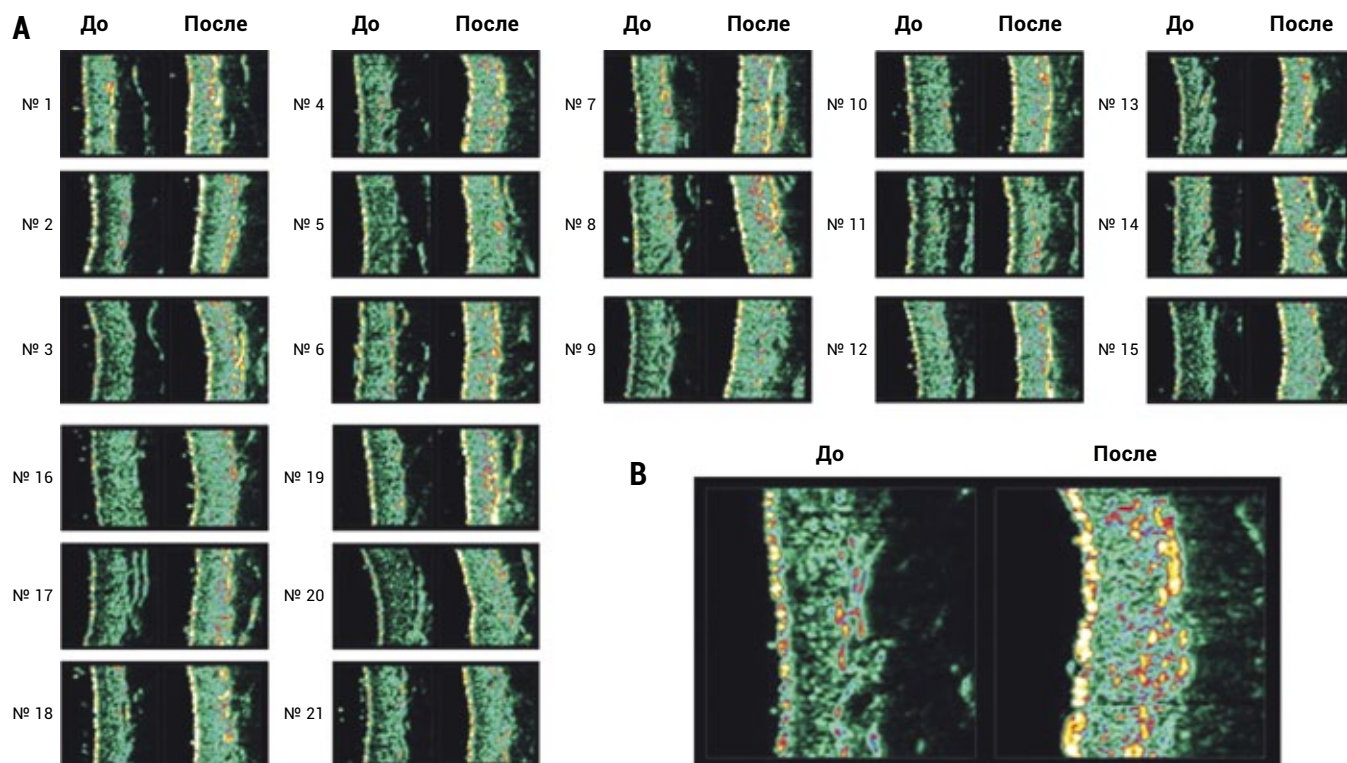


РИС. 2. Ультрасонограммы 20 МГц кожи предплечий до и после применения композиции Dermatoipoietin®. (А) Индивидуальные ультрасонограммы 20 МГц. (В) Увеличенные репрезентативные ультрасонограммы кожи волонтеров до и после применения Dermatoipoietin®. Исполнитель исследований: Dr. Alain Béguin, Skin Test Institute, Neuchâtel (Швейцария)

Структура и биомеханические свойства дермы

Коллагеново-эластиновый каркас дермы отвечает за биомеханические свойства кожи, такие как эластичность, прочность, упругость.

На **рис. 2** даны УЗ-сканограммы кожи до и после курса применения косметической композиции, содержащей Dermatoipoietin® (0,000005% sh-Polypeptide-17 и 0,02% Нехарептид-18). Тестируемый препарат наносили на кожу предплечий 22 здоровых женщин (средний возраст 51 ± 6 лет) один раз в день в течение 8 нед. Эффект оценивали ультрасонографией при 20 МГц.

Области дермы, в которых относительно мало коллагена и нарушена структурная целостность, имеют слабое эхо и видны на ультрасонограммах как темные зоны. Ультрасонография позволяет оценить эффект Dermatoipoietin® на содержание коллагена по изменению числа темных пикселей (number of dark pixels, NDP) на ультрасонограммах. Помимо этого, на ультрасонограммах определялась толщина кожи (epidermis-dermis thickness, EDT). Эластичность

кожи оценивали с использованием устройства Cutometer® SEM 575. Статистический анализ результатов проводили с использованием непараметрического пермутационного теста (StatXact v.5.0.1).

Нанесение композиции Dermatoipoietin® на кожу в течение 28 дней уменьшило число темных пикселей (NDP) на 53% по сравнению с исходным значением ($p < 0,0001$), а также увеличило суммарную толщину эпидермиса и дермиса (EDT) на 7,5% ($p < 0,01$). Эти результаты свидетельствуют об увеличении содержания коллагена в коже.

Структурные изменения сопровождались улучшением биомеханических свойств кожи — ее эластичности и прочности. Общая эластичность кожи достоверно увеличилась на 21% ($p < 0,05$), тогда как вязкий компонент упругости достоверно уменьшился ($p < 0,001$). (Прогрессивное повышение вязкого компонента эластичности кожи является признаком старения кожи [31]. — Примеч. авт.) Кроме того, способность кожи восстанавливать форму после многократной механической нагрузки значительно улучшилась.

Заключение

В целом результаты исследования показывают, что компенсация возрастного дефицита IL-1 α с использованием наружной пептидной композиции Dermatopietin[®] является многообеща-

ющим подходом к восстановлению защитных функций кожи и улучшению ее внешнего вида благодаря структурному омоложению.

Пептидный комплекс Dermatopietin[®] включен в состав космецевтических препаратов марки Evenswiss (Швейцария).

ЛИТЕРАТУРА

- Gahring L.C., Buckley A., Daynes R.A. Presence of epidermal-derived thymocyte activating factor/interleukin 1 in normal human stratum corneum. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1585–1591.
- Kupper T.S., Chua A.O., Flood P., McGuire J., Gubler U. Interleukin 1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation. *J Clin Invest.* 1987; 80(2): 430–436.
- Jeong S.K., Ko J.Y., Seo J.T., et al. Stimulation of epidermal calcium gradient loss and increase in TNF- α and IL-1 α expressions by glycolic acid in murine epidermis. *Exp Dermatol* 2005; 14(8): 571–579.
- Ye J., Garg A., Calhoun C., et al. Alterations in cytokine regulation in aged epidermis: Implications for permeability barrier homeostasis and inflammation. I. IL-1 gene family. *Exp Dermatol* 2002; 11: 209–216.
- Wood L.C., Jackson S.M., Elias P.M., Grunfeld C., Feingold K.R. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest* 1992; 90: 482–487.
- Barland C.O., Zettersten E., Brown B.S., Ye J., Elias P.M., Ghadially R. I. Imiquimod-induced interleukin-1 α stimulation improves barrier homeostasis in aged murine epidermis. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2): 330–336.
- Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in fibroblast cocultures via a double paracrine mechanism. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 12): 1843–1853.
- Szabowski A., Maas-Szabowski N., Andrecht S., et al. c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin. *Cell* 2000; 103(5): 745–755.
- Maas-Szabowski N., Stark H.J., Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in defined-organotypic cultures through IL-1-induced keratinocyte growth factor expression in resting fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2000; 114(6): 1075–1084.
- Werner S., Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation. *Trends Cell Biol* 2001; 11(4): 143–146.
- Werner S. Keratinocyte growth factor: A unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1998; 9: 153–165.
- Liu A.Y., Destoumieux D., Wong A.V., Park C.H., Valore E.V., Liu L., Ganz T. Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *J Invest Dermatol.* 2002; 118(2): 275–281.
- Erdag G., Morgan J.R. Interleukin-1 α and interleukin-6 enhance the antibacterial properties of cultured composite keratinocyte grafts. *Ann Surg.* 2002; 235(1): 113–124.
- Bando M., Hiroshima Y., Kataoka M., et al. Interleukin-1 α regulates antimicrobial peptide expression in human keratinocytes. *Immunol Cell Biol* 2007; 85(7): 532–537.
- Yano S., Banno T., Walsh R., Blumenberg M. Transcriptional responses of human epidermal keratinocytes to cytokine interleukin-1. *J Cell Physiol.* 2008; 214(1): 1–13.
- Bando M., Hiroshima Y., Kataoka M., Herzberg M.C., Ross K.F., Shinohara Y., Yamamoto T., Nagata T., Kido J. Modulation of calprotectin in human keratinocytes by keratinocyte growth factor and interleukin-1 α . *Immunol Cell Biol.* 2010; 88(3): 328–333.
- Swope V.B., Abdel-Malek Z., Kassem L.M., Nordlund J.J. Interleukins 1 α and 6 and tumor necrosis factor- α are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1991; 96(2): 180–185.
- Wintzen M., Yaar M., Burbach J.P., Gilchrist B.A. Proopiomelanocortin gene product regulation in keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 106(4): 673–678.
- Imokawa G., Yada Y., Miyagishi M. Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. *J Biol Chem* 1992; 267(34): 24675–24680.
- Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev.* 2000; 21(5): 457–487.
- Postlethwaite A.E., Raghov R., Stricklin G.P., Poppleton H., Seyer J.M., Kang A.H. Modulation of fibroblast functions by interleukin 1: increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin 1 α and beta. *J Cell Biol* 1988; 106(2): 311–318.
- Mauviel A., Heino J., Kähäri V.M., Hartmann D.J., Loyau G., Pujol J.P., Vuorio E. Comparative effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α on collagen production and corresponding procollagen mRNA levels in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1991; 96(2): 243–249.
- Duncan M.R., Berman B. Differential regulation of collagen, glycosaminoglycan, fibronectin, and collagenase activity production in cultured human adult dermal fibroblasts by interleukin 1- α and beta and tumor necrosis factor- α and beta. *J Invest Dermatol* 1989; 92(5): 699–706.
- Werth V.P., Williams K.J., Fisher E.A., Bashir M., Rosenbloom J., Shi X. UVB irradiation alters cellular responses to cytokines: role in extracellular matrix gene expression. *J Invest Dermatol* 1997; 108(3): 290–294.
- Sauder D.N., Stanulis-Praeger B.M., Gilchrist B.A. Autocrine growth stimulation of human keratinocytes by epidermal cell-derived thymocyte-activating factor: implications for skin aging. *Arch Dermatol Res* 1988; 80(2): 71–76.
- Sauder D.N. Effect of age on epidermal immune function. *Dermatol Clin* 1986; 4(3): 447–454.
- Suh D.H., Youn J.I., Eun H.C. Effects of 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate [corrected] and sodium lauryl sulfate on the production and expression of cytokines and proto-oncogenes in photoaged and intrinsically aged human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001; 117(5): 1225–1233.
- Lee S.W., Morhenn V.B., Ilnicka M., Eugui E.M., Allison A.C. Autocrine stimulation of interleukin-1 α and transforming growth factor α production in human keratinocytes and its antagonism by glucocorticoids. *J Invest Dermatol* 1991; 97(1): 106–110.
- Sauder D.N. Effect of age on epidermal immune function. *Clin Geriatr Med* 1989; 5(1): 149–160.
- Gilchrist B.A., Garmyn M., Yaar M. Aging and photoaging affect gene expression in cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol* 1994; 130(1): 82–86.
- Ryu H.S., Joo Y.H., Kim S.O., Park K.C., Youn S.W. Influence of age and regional differences on skin elasticity as measured by the Cutometer. *Skin Res Technol* 2008; 14(3): 354–358.