



## **СБОРНИК СТАТЕЙ**

Выпуск 15



## **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ КОСМЕТОЛОГОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА**

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова,  
кафедра косметологии  
2014





Диагностические возможности мастера HairSys уступают возможностям специализированных трихологических программ, поэтому раздел HairSys более пригоден для косметологов широкого профиля, которые, помимо основных процедур и услуг, оказывают основы трихологической помощи, нежели чем для профессиональных трихологов.

Раздел Image Viewer существует как для кожи в SkinSys, так и для волосистой части головы в HairSys. Он может быть использован для хранения своих снимков и сравнения их со снимками из базы данных, а также снимками, полученными ранее от тех же пациентов, что удобно для динамического наблюдения за состоянием кожи пациента.

Таким образом, диагностическая система на базе камеры CosCam может явиться простым, удобным и вполне доступным инструментом, применимым для динамического контроля состояния кожи и волос пациентов в повседневной работе практического врача-косметолога.

## Препараты на основе деструктурированной гиалуроновой кислоты и пептидных комплексов в anti-age терапии

Бурлуцкая О. И., Рахматуллин Р. Р., Бурцева Т. И.

*ОГУ, лаборатория клеточных технологий, г. Оренбург*

Гиалуроновая кислота (ГК) с момента научного обоснования ее физиологических свойств активно используется биотехнологами и дермато-косметологами для разработки новых универсальных средств по антивозрастному (anti-age) уходу за кожей. В настоящее время производится и реализуется в аптечной сети значительное количество косметических препаратов, содержащих различную по молекулярной массе ГК (от 800 до 1600 кДа), ряд вспомогательных компонентов, обеспечивающих физико-химическую стабильность и активность макромолекулы полимера [1].

Важным свойством ГК, которое обеспечивает выраженный anti-age эффект, является ее способность к гидратации кожи, проявляющейся уменьшением выраженности морщин (лифтинг-эффект) [2]. Однако профессиональные косметологи нередко отмечают факт лишь поверхностного увлажнения наружных кожных слоев в результате применения различных косметических средств, содержащих ГК [3], что диктует необходимость разработок новых косметических препаратов на ее основе и совершенствования методик, позволяющих усилить проникновение ГК в глубокие слои кожи. Перспективным представляется разработка способов изначальной деструкции макромолекулы ГК, обеспечивающей поступление вещества в более глубокие слои кожи. Для достижения хорошего косметического эффекта и предотвращения расщеп-



ления ГК в тканях необходимы дополнительные вещества, способные модифицировать ее макромолекулу [Baumann L., 2002], одними из которых могут быть пептиды. Использование пептидов в качестве модификаторов для стабилизации молекулы ГК впервые описаны в работе G. P. Raeber и соавт. [1]. Ученые модифицировали ГК адгезивным пептидом Arg-Gly-Asp, что позволило стимулировать процессы адгезии и пролиферации клеток при использовании данного комплекса в медицине. На наш взгляд, перспективным вариантом доставки ГК в более глубокие слои кожи является применение т.н. деструктурированной гиалуроновой кислоты, макромолекула которой «фрагментирована» на отдельные компоненты вплоть до дисахаридных остатков полимера, которые, соединяясь между собой, формируют структуру молекулы ГК [Choi et al., 2010]. Такие отдельные субъединицы имеют размер до 2 нм, достаточный для проникновения через межклеточные контакты кератиноцитов вплоть до базальной мембраны.

**Материал и методы.** Для получения деструктурированной ГК мы использовали ее гидрогель с молекулярной массой до 1640 кДа биосинтетического происхождения. Концентрация ГК в исходном гидрогеле 1,5%. Обработку геля при различных режимах гамма-облучения проводили на базе ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радио-технических измерений» (Московская область).

Электронные спектры гидрогеля изучались с помощью абсорбционной спектроскопии в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне спектра с использованием спектрофотометра «Shimadzu UV-3600» (Япония). Образцы биоматериала исследованы методом сканирующей атомно-силовой микроскопии (АСМ) в контактном режиме (мультимикроскоп «SMM-2000», открытое акционерное общество ОАО «Протон-миэт», Россия). Исследования проведены в институте микро-нанотехнологий Оренбургского государственного университета.

Гистологические исследования проведены на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) Оренбургского государственного университета.

Исследования проводили в течение месяца на лабораторных животных — крысы линии Wistar. В исследования были включены 30 животных поровну мужских и женских особей, из них применяли препарат «Vi ampull G-DERM» 16 животным, 14 животных составили контроль.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что энергия гамма-облучения способна трансформировать высокомолекулярную ГК (со средней молекулярной массой 1640 кДа) в стабильный низкомолекулярный полимер, деструктурированный до молекулярной массы от 29 до 460 кДа. Гамма-облучение приводит к значительному снижению молекулярной массы ГК уже в дозе облучения 2 кГр, при этом наблюдается уменьшение вязкости растворов ГК. Эти результаты связаны с предполагаемым механизмом расщепления гликозид-





ной связи между 1–4-D-глюкуроновой кислоты (GlcA) и 1–3 N-ацетил-D-глюкозамина (GlcNAc) [Tan J., 2003].

На спектрах УФ-сканирование облученной ГК различными дозами обнаруживаются пики поглощения при 265 нм, интенсивность которых возрастает с увеличением дозы. Данные спектры соотносятся к двойным связям ГК, образовавшимся после разрыва основной цепи при облучении.

Применение деструктурированной ГК «G-DERM» в косметологии открывает широкие перспективы для разработки новых терапевтических препаратов и методик их применения, по эстетическому результату не уступающих инвазивным технологиям [Drymalova E. et al., 2005]. В связи с этим данное направление получило название «безинъекционная мезотерапия». В ряде работ было доказано, что молекула деструктурированной ГК действительно способна проникать сквозь наружные кожные покровы вплоть до базальной мембраны (на границе дермы и эпидермиса), а иногда и в более глубокие слои дермы [Kim J.K., 2010], некоторые исследователи отмечают обнаружение деструктурированной ГК в крови и лимфе [Kim J.K., 2008]. В связи с этим возникает проблема сохранности и выполнения биологической функции молекулой деструктурированной ГК, т. к., находясь в тканевых структурах кожи, деструктурированная молекула ГК может быть подвергнута ферментативному разрушению (гидролиз за счет тканевых гиалуронидаз). В связи с этим нами разработан пептидный комплекс «G-DERM», предотвращающий распад деструктурированной ГК в тканях.

Предполагаем, что совместное использование деструктурированной ГК и разработанного пептидного комплекса (табл. 1) позволит получить эффект стабилизации молекул ГК в глубоких кожных слоях.

Как следует из данных таблицы 1, пептидные комплексы имеют различный аминокислотный состав с варьирующей молекулярной массой 244–459 Да. Данное сочетание пептидов обусловлено их способностью выполнять в организме регулируемую функцию, это так называемая группа пептидов-регуляторов [Kim J. K. et al., 2008]. Остальные пептидные комплексы принимают участие в регуляции обменных процессов и способны стимулировать включение в метаболизм поступающих в ткани веществ, в том числе деструктурированной ГК [4]. Важно, что в сыворотке пептидного комплекса присутствует десмосин (аминокислота, производная лизина). Благодаря наличию четырех аминокислотных групп данная аминокислота способна формировать разветвленную структуру, которая обеспечивает стабилизацию деструктурированной ГК.

Предположение о стабилизирующей роли пептидного комплекса для молекул деструктурированной ГК было подтверждено в дальнейшем изучении образцов обычной и деструктурированной ГК с добавлением пептидного комплекса при использовании методов атомно-силовой микроскопии (АСМ). АСМ изображения позволяют визуализировать структуру вещества на молекулярном уровне с разрешением 1 нанометр [3]. Обычная деструктурированная молекула ГК формирует хаотично рас-



**Таблица 1.**  
**Состав сыворотки (пептидный комплекс)**

Состав	Хим. формула	Масса, Да	Дельта массы в нанопотоковом режиме	Масса в отн. ед.
Gly-Trp-Ile	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	374,19541	-2,33	10,692
Arg-Gly-Asp	C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub>	432,24512	11,25	7,453
Ile-Asp-Ile	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	359,20564	12,97	8,674
Phe-Arg-Pro	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	418,23285	-0,29	9,024
Gln-His-His	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	420,18697	-5,74	17,732
Ala-Trp-Lys	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	403,22195	-5,76	8,934
Pro-His-Tyr	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	415,18557	-11,10	14,407
Thr-Trp-Trp	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	491,21687	-12,84	9,460
Lys-Phe-Thr	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	394,22162	-7,25	8,854
Lys-Arg-Met	C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	433,24712	10,73	9,102
Phe-Cys-Met	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	399,12865	4,19	11,108
Ile-Ile	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	244,17869	8,67	11,038
Asp-Lys-Lys	C <sub>16</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	389,22743	16,59	8,863
Trp-Pro	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	301,14264	-18,38	10,672
Glu-Thr	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	248,10084	3,47	5,500
Desmosine	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	526,28769	-15,37	9,523

пределенные неструктурированные нитчато-глобулярные образования, тогда как при добавлении пептидного комплекса отмечается стабилизация деструктурированной молекулы ГК.

Факт проникновения низкомолекулярной ГК и стимуляции ее синтеза в коже доказан экспериментально. Установлено, что обработка кожи лабораторных животных (крысы линии Wistar) деструктурированной ГК приводит к проникновению ГК и пептидного комплекса. В исследованиях подтверждено проникновение низкомолекулярной ГК и стимулирование синтеза собственной ГК в дермальном слое кожи спустя 7 суток после наружного применения препарата. В контроле — после обработки кожи только низкомолекулярной ГК (без гамма-облучения) эффекта проникновения и стимулирования синтеза собственной ГК не отмечено.

Можно заключить, что применение деструктурированной ГК и пептидного комплекса «G-DERM» обеспечивает проникновение деструктурированной ГК с эффектом синтеза собственной ГК в дерме.

Таким образом, комплексное применение деструктурированной ГК и сыворотки — пептидного комплекса препарата «Bi ampull G-DERM» для anti-age терапии (Заявка





на патент РФ № 2013119427 от 26.04.2013) позволяет стабилизировать деструктурированную ГК в тканях и, кроме того, стимулировать процессы ее синтеза в тканях *de novo* в целях получения выраженного эффекта *anti-age* терапии.

### Выводы

1. Гамма-облучение позволяет изменять структуру полимера гиалуроновой кислоты, снижать молекулярную массу ее компонентов, тем самым обеспечивая конечному продукту — стерильной деструктурированной гиалуроновой кислоте «G-DERM» способность проникать в глубокие слои собственно кожи.

2. Для усиления интенсивности проникновения деструктурированной гиалуроновой кислоты в дерму ее целесообразно стабилизировать пептидным комплексом «G-DERM».

3. На фоне местного применения препаратов «Bi ampull G-DERM» отмечена стимуляция выработки собственной гиалуроновой кислоты в глубоких слоях дермы.

### Рекомендуемая литература:

1. *Хабаров В. Н.* Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине / В. Н. Хабаров, П. Я. Бойко, М. А. Селянин. — М.: Практическая медицина, 2012. — 224 с.
2. *Бурлуцкая О. И., Рахматуллин Р. Р.* Применение косметического средства «Гиаматрикс» в сочетании с лазеротерапией.
3. *Орасмяз-Медер Т. Т., Глагольева Е. Н.* Пути введения активных ингредиентов в современной косметологии // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. — 2011. — № 6. — С. 42–49.
4. *Хабаров В. Н., Бойко П. Я., Селянин М. А.* Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. — М.: Практическая медицина, 2012. — 224 с.
5. *Andrews J. L., Ghosh P., Lentini A., Ternal B.* The interaction of pentosan polysulphate with human neutrophil elastase and connective tissue matrix components // *Chem. Biol. Interact.* — 1983. — Vol. 47. — P. 157–173.

## Регуляторные пептиды: молекулярные основы регуляции гомеостаза и замедления процессов старения организма

Трофимова С. В., Хавинсон В. Х., Трофимов А. В.  
 Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии

С точки зрения молекулярной биологии информация о метаболическом статусе организма заключена в древнейших (внутриклеточных) и эволюционно более молодых системах регуляции (нервной, иммунной и эндокринной), функциональная активность которых осуществляется через сигнальные молекулы. Среди сигнальных



молекул, необходимых для поддержания гомеостаза в организме, особую группу составляют регуляторные пептиды экзо- и эндогенного происхождения [Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., 2010]. Функции эндогенных полипептидных молекул (факторы роста, панкреатический полипептид, кальцитонин, ангиотензин, пептидные гормоны гипоталамуса и др.) в регуляции метаболизма и нейроиммуноэндокринных взаимодействий достаточно изучены. Известно, что снижение уровня регуляторных пептидов в организме приводит к развитию патологии и старению [Хавинсон и др., 2003, 2009; Anisimov V. N. et al., 2010]. Однако в последние годы все большее внимание привлекают короткие пептиды, образованные специальными клетками кожных покровов или путем деградации белков, поступающих в организм с пищей. Актуальность этой темы обусловлена тем, что при старении организма метаболизм замедляется, что выражается в снижении активности пептидаз в ЖКТ, нарушении структуры кожных покровов и, как следствие, нарушении образования или всасывания коротких пептидов [Тутельян В. А. и соавт., 2003].

Непрерывно изменяющиеся условия внешней среды приводят к запуску в коже, как в пограничном органе, механизмов распознавания и трансформации внешних сигналов. Адекватные сенсорные механизмы, активно в ней представленные, саморегулируются по степени активности воздействий и способны выделять биологически активные сигналы окружающей среды с высокой степенью специфичности. Данные механизмы в кожных покровах представлены компонентами локального звена нейроиммуноэндокринной системы. Многие клетки кожи (клетки Меркеля, клетки Лангерганса, эпидермальные Т-лимфоциты, кератоциты, пигментобразующие клетки и др.) способны при определенных условиях вырабатывать регуляторные пептиды, идентичные таковым в центральной нервной, иммунной и эндокринной системах. Это позволяет поддерживать гомеостаз не только в кожных покровах, но и во всем организме в целом [Кветной И. М., Ингель И. Э., 2000; Рыжак Г. А. и соавт., 2006; Смирнова И. О. и соавт., 2005].

Поэтому в последние годы приоритетным направлением многих крупнейших фармакологических компаний является создание и изучение лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище и косметологических средств на основе регуляторных пептидов [Lupo M. P., 2007; Zhang L., Falla T. J., 2009].

Первый синтетический пептид окситоцин был создан американским биохимиком Винсентом дю Виньо в 1953 г., за что в 1955 г. он получил Нобелевскую премию по химии [Du Vigneaud et al., 1953]. Затем на несколько десятилетий мировое научное сообщество прекратило работы в этом направлении, и только в 70-х годах XX века в России под руководством В. Х. Хавинсона возобновились исследования в области создания лекарственных препаратов на основе коротких пептидов [Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., 1985]. Результатом этих многолетних исследований явилось создание нового класса геропротекторных препаратов — пептидных биорегуляторов, использование которых позволяет эффективно проводить профилактику