

**ШИРЯЕВА Инна Анатольевна**врач-дерматовенеролог, косметолог, физиотерапевт,
сертифицированный тренер VoLCA

Синергизм гиалуроновой кислоты и топического ботулотоксина VoLCA в составе сывороток: какие клинические эффекты можно ожидать и почему?

АБСТРАКТ. Гиалуроновая кислота (ГК) часто встречается в косметических средствах, но далеко не всегда она может реализовать свои биологические свойства. Наиболее благоприятной с точки зрения биодоступности ГК является водно-гелевая основа. Такие препараты называют гиалуроновыми сыворотками, подчеркивая, что в них концентрация ГК относительно высокая (больше, чем в эмульсионных продуктах). Кроме того, ГК в них сочетается с другими биоактивными веществами — антиоксидантами, витаминами, растительными экстрактами, аминокислотами и пептидами. В сыворотках линии VoLCA ГК комбинируется с топическим ботулотоксином, что придает препаратам совершенно новые свойства и расширяет список особых показаний к применению. В чем заключается синергизм ГК и топического ботулотоксина, рассказывается этой публикации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиалуроновая кислота, гиалуроновая сыворотка, топический ботулотоксин, заживление, эпителизация

Гиалуроновая кислота (ГК) имеет длительную историю применения в качестве ингредиента косметических средств для кожи, и это понятно — сложно найти более физиологичное и одновременно безопасное вещество [1]. ГК есть там, где есть живые клетки, — она формирует для них среду обитания, поддерживая структурную целостность тканей и скоординированную работу клеток в пределах органа.

Кожа — не исключение, здесь ГК присутствует во всех слоях — эпидермисе, дерме и гиподерме. При этом главные клетки каждого из слоев — кератиноциты, фибробласты и адипоциты — автономно отвечают за кругооборот ГК, то есть самостоятельно синтезируют и разрушают ее [2–4]. Помимо универсальной функции — формировать межклеточный матрикс, в который погружены клетки и внеклеточные структуры, ГК участвует в системе регуляции и передает клеткам определенные команды, специфичные для каждого типа клеток и поэтому вызывающие разный ответ. За «универсальность» отвечает высокомолекулярная ГК (> 1 млн Да), за «специфичность» — фрагменты с молекулярной массой менее 1 млн Да.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЭПИДЕРМИС ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ

В отношении топических препаратов нас интересует прежде всего возможность воздействия на поверхностный слой кожи — эпидермис и роговой слой. И не только потому, что эта зона ответственности косметических средств, обозначенная косметическим законодательством. Но и потому, что любое нанесенное на поверхность кожи вещество сначала будет взаимодействовать с роговым слоем, далее — возможно, если пройдет через барьер, — с живыми слоями эпидермиса. Что касается прямого попадания в дерму, то, во-первых, косметика не имеет на это права (оно дано только лекарственным средствам), а во-вторых, в подавляющем большинстве случаев вещества, нанесенные на поверхность кожи, будут «израсходованы» в эпидермисе и до дермы просто не дойдут. Это относится и к топической ГК [5].

Применение ГК в составе топических рецептур связано с ее химической природой — это крупная гидрофильная молекула, которая не проходит через

интактный барьер. В обзоре «Возможности применения гиалуроновой кислоты в качестве носителя для трансдермальной доставки биоактивных соединений: что нам известно сегодня?» рассказывается о том, как она поведет себя, оказавшись на поверхности рогового слоя.

Но все меняется, если барьер нарушен при травме, — в этом случае ГК дойдет до живых кератиноцитов, встроится в биохимические процессы и поможет заживлению. В этой связи хочу особо отметить следующее.

Во-первых, на участке с поврежденным барьером кератиноциты испытывают дефицит воды из-за ее быстрого испарения. Гигроскопичная ГК будет связывать воду и создавать временный барьер, не давая ей испаряться. В результате клетки оказываются в более комфортных условиях и могут нормально делиться, мигрировать и созревать в ходе процессов репарации.

Во-вторых, низкомолекулярные сигнальные фрагменты ГК (те, что были изначально в рецептуре или же возникли *de novo* при распаде высокомолекулярной ГК в эпидермисе) будут модулировать активность иммунных клеток и гасить чрезмерное воспаление, предотвращая его хронизацию и формирование замкнутого круга, когда хроническое воспаление не способствует, а препятствует правильному заживлению. Фрагменты с массой около 50 кДа стимулируют синтез белков эпидермальных плотных контактов, что позволяет снизить трансэпидермальную потерю воды, и активизируют синтез коллагена I, благодаря чему кожа становится более упругой, улучшаются ее биомеханические свойства. Низкомолекулярная ГК влияет на экспрессию генов, регулирующих дифференциацию кератиноцитов, ускоряет регенеративные процессы, оказывает противовоспалительное действие и уменьшает реактивность кожи [6]. Фрагменты гиалуроновой кислоты служат сигнальными молекулами, стимулирующими повышение выработки собственной гиалуроновой кислоты. Высокоочищенная фракция, полученная контролируемым ферментативным расщеплением, может без риска применяться даже на высокочувствительной коже.

Как показали исследования и анализ многолетнего клинического опыта, наибольшей заживляющей способностью обладают препараты на водно-гелевой основе (гидрогели) [7]. В них ГК включена в гораздо более высокой концентрации, чем ее возможно включить в препараты на эмульсионной основе. Кроме того, биодоступность нативной ГК в составе гидрогеля гораздо выше, чем в эмульсии (почему это так, объясняется в обзоре «Возможности применения гиалуроновой кислоты в качестве носителя для трансдермальной доставки биоактивных соединений: что нам известно сегодня?»). Наконец, гиалуроновые гидрогели по причине отсутствия в них эмульгаторов обладают меньшим раздражающим

ТОПИЧЕСКИЙ БОТУЛОТОКСИН INCI: Methionyl r-Clostridium Botulinum Polypeptide-1 Hexapeptide-40

Пептидный ингредиент с молекулярной массой порядка 50 кДа представляет собой комбинацию транспортного пептида, обеспечивающего проникновение в кожу и доставку к клеточным мишеням, и легкой белковой цепи ботулинического токсина типа А. Оказывает на клетки кожи (эпидермис и дерма) разноплановое воздействие, чем объясняется широкий спектр показаний для его применения. В частности, блокирует передачу ацетилхолинового сигнала к клеткам потовых желез, себоцитам, эндотелиоцитам и иммунным (снижает их синтетическую активность по выработке специфических для каждого типа клеток веществ). Также оказывает прямое воздействие на кератиноциты (улучшает миграцию и эпителизацию) и фибробласты/миофибробласты (регулирует клеточный цикл, что способствует более качественному ремоделированию дермального матрикса).

потенциалом, поэтому могут наноситься на открытую рану без опасений.

На современном рынке гиалуроновые гидрогели-сыворотки имеются во многих линиях для профессионального или же домашнего применения. В большинстве составов ГК комбинируется с другими биоактивными веществами — антиоксидантами, витаминами, растительными экстрактами, аминокислотами и пептидами.

Гиалуроновые сыворотки есть и в линии BoLCA — в их составе ГК комбинируется с **топиическим ботулотоксином** [8–10], что придает препаратам совершенно новые свойства и расширяет список особых показаний к применению.

BoLCA Biotechnie Hyalu Utra Serum УВЛАЖНЯЮЩАЯ СЫВОРОТКА ДЛЯ ЛИЦА

Продукт представляет собой очень легкую, низковязкую гелевую композицию, не содержащую масел и эмульгаторов, отдушек. Основу геля составляет высокомолекулярная ГК (1 млн Да) в виде натриевой соли (гиалуронат натрия) в концентрации 0,4%. Это обусловлено лучшей технологичностью: гиалуронат натрия лучше растворяется в воде и легче вводится в рецептуру, чем сама кислота; косметические же свойства этих



соединений одинаковы. В дозировке, использованной в данном составе, гиалуронат натрия образует легкий гель, что также улучшает текстуру средства без необходимости использовать дополнительные гелеобразователи. Благодаря высокой влагоудерживающей способности ГК обеспечивает эффективное увлажнение рогового слоя, в результате чего кожа разглаживается, становится более упругой. Под «подушкой» из гиалуроновой кислоты лучше заживают повреждения: она стимулирует регенеративные процессы и обмен веществ. А кроме того, высокомолекулярная ГК эффективно пролонгирует действие других биоактивных веществ, включенных в рецептуру, выполняя роль своеобразного депо на поверхности кожи.

Помимо **топического ботулотоксина**, в нем присутствуют и другие биоактивные вещества, а именно:

- **ниацинамид** — будучи предшественником НАДФ и НАДФ-Н, ниацинамид замедляет процессы старения. Его молекула относительно невелика и легко проходит через эпидермальный барьер. Использование ниацинамида в составе косметики помогает нивелировать последствия фотостарения, разгладить кожу, осветлить и выровнять ее тон, сузить поры, улучшить текстуру кожи в целом;
- **пантенол** — при местном применении легко проникает в кожу, где превращается в биологически активную форму — пантотеновую кислоту. При использовании в составе косметики даже в невысоких дозировках пантенол оказывает увлажняющее и противовоспалительное действие, ускоряет процессы эпителизации;
- **гидролизованная низкомолекулярная ГК и декапептид-40**. Комбинация низкомолекулярной ГК и синтетического пептида, состоящего из аланина, аргинина, метионина, пролина и валина, в липосомальной форме. В целом ингредиент обеспечивает увлажняющее и лифтинговое действие, разглаживает морщины;
- **лецитин и аденозин**. Аденозин заключен в липосомы наноразмера, что улучшает его биодоступность. Аденозин — пуриновый нуклеозид, состоящий из аденина, связанного гликозидной связью с рибозой. Он входит в состав нуклеиновых кислот, а также ряда ферментов. Аденозин — относительно новый ингредиент в косметике, но он достаточно широко применяется в медицине, в том числе и в качестве вспомогательной терапии при заживлении ран. В косметике аденозин используется в первую очередь благодаря своему антивозрастному действию. При наружном применении он обладает доказанным действием против морщин, что связывают со стимуляцией образования «правильного» коллагенового матрикса. Этим же объясняется и репаративная активность аденозина. Кроме того, этот ингредиент оказывает противовоспалительное действие, тем самым

уменьшая раздражение и покраснение, в том числе и при повышенной реактивности кожи.

ОСОБЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат используется в комплексном домашнем уходе. Оказывает выраженное заживляющее действие (улучшает эпителизацию) благодаря гиалуроновой кислоте, включенной в состав в трех молекулярных фракциях (1 МДа — высокомолекулярная, 35 кДа — низкомолекулярная, 10 кДа — ультранизкомолекулярная). Поэтому особо рекомендуется в следующих случаях:

- кожа, поврежденная после косметологических процедур, хирургического вмешательства или механической травмы;
- раздраженная, склонная к воспалению кожа;
- розацеа.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- Очистить кожу с помощью мягкого очищающего средства.
- Нанести небольшое количество сыворотки на все лицо, аккуратно постукивая кончиками пальцев, чтобы средство впиталось.
- После впитывания сыворотки можно нанести защитный крем или можно смешать 1–2 капли сыворотки с кремом и нанести сразу смесь.

BoLCA Dermabotul Intensive Care Solution СЫВОРОТКА ОТ МОРЩИН ДЛЯ ЭСТЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР

Препарат представляет собой водно-глицериновый раствор с минорным количеством солилизатора, отлично совместимый с кожей. Средство стерильно и не содержит консервантов, что снижает риски развития нежелательных кожных реакций при его использовании.

В основу препарата входит высокомолекулярный гиалуронат натрия в концентрации 0,2% — это не сильно повышает вязкость продукта, и внешне он выглядит как раствор, но вместе с тем он приобретает биологические свойства, ассоциированные с высокомолекулярной ГК (см. выше). Этот момент важен, поскольку препарат может быть использован вместе с микронидлингом и после повреждающих процедур, в том числе лазерных [11].

Особо отметим, что в данной рецептуре концентрация топического ботулотоксина самая высокая среди всех препаратов линии BoLCA: она в 16 раз



выше, чем в креме BoLCA Biotechnie Facial Cream и сыворотке BoLCA Biotechnie Intensive Spot Serum.

Помимо топического ботулотоксина, в рецептуре присутствует **трегалоза** — природный нередуцирующий углевод, не участвующий в неферментативном гликозилировании белков. Чрезвычайно эффективный увлажнитель благодаря особому строению молекулы, повышает увлажненность рогового слоя и защищает кожу от пересушивания даже при очень низкой влажности воздуха. Трегалоза также известна своим регенерирующим действием и способностью защищать клеточные мембраны от повреждения. На молекулярном уровне трегалоза оказывает цитопротекторное действие, защищая клетки от таких стрессовых факторов, как окислительное повреждение, обезвоживание, загрязнение воздуха, УФ-облучение и перепады температур. Клинически подтверждено противозудное действие трегалозы при наружном применении.

ОСОБЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат используется в профессиональных процедурах по уходу за кожей при следующих эстетических и дерматологических проблемах:

- сухая себорея;
- себорейный дерматит с признаками воспаления и зуда;
- акне в любой стадии;
- выраженная сухость кожи (ксероз);
- отечность;
- постакне;
- неравномерная пигментация;
- атоничная, дряблая кожа со сниженной эластичностью;

ЛИТЕРАТУРА

1. Bühren B.A., Schrupf H., Hoff N.P., et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res* 2016; 21: 5.
2. Kavasi R.M., Berdiaki A., Spyridaki I., et al. HA metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease. *Food Chem Toxicol* 2017; 101: 128–138.
3. Sano K., Gotoh M., Dodo K., et al. Age-related changes in cyclic phosphatidic acid-induced hyaluronic acid synthesis in human fibroblasts. *Hum Cell* 2018; 31(1): 72–77.
4. Zhu Y., Kruglikov I.L., Akgul Y., Scherer P.E. Hyaluronan in adipogenesis, adipose tissue physiology and systemic metabolism. *Matrix Biol* 2019; 78–79: 284–291.
5. Essendoubi M., Gobinet C., Reynaud R., et al. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *Skin Res Technol* 2016; 22(1): 55–62.
6. Neuman M.G., Nanau R.M., Oruña-Sánchez L., Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18(1): 53–60.

- кожа городского жителя, «кожа курильщика» и т.п.;
- гипергидроз лица.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

- Сыворотку рекомендуется наносить после микродермабразии, лазерных процедур.
- В процедурах косметического ухода сыворотку наносят после эксфолиации с помощью скраба, а также под окклюзионную пленку (на 20 мин).
- Для повышения трансдермальной доставки активных веществ можно использовать дермапен/ мезороллер или электропоратор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологические свойства ГК как косметического ингредиента наиболее ярко раскрываются при соблюдении следующих условий:

- 1) ГК находится в водно-гелевой основе (**не** эмульсионной) — такой препарат называют «гиалуроновая сыворотка»;
- 2) использована нативная ГК — высокомолекулярная, низкомолекулярная или их комбинация;
- 3) в рецептуру возможно включение других низкомолекулярных водорастворимых БАВ, с которыми ГК может действовать в синергизме. Одним из таких веществ-синергистов является топический ботулотоксин BoLCA — в паре с ГК он улучшает эпителизацию и восстановление травмированной кожи;
- 4) сыворотку наносят на поврежденный роговой слой, через который ГК может самостоятельно пройти до живых кератиноцитов, включиться в метаболические и регуляторные процессы.

7. Raab S., Yatskayer M., Lynch S., et al. Clinical Evaluation of a Multi-Modal Facial Serum That Addresses Hyaluronic Acid Levels in Skin. *J Drugs Dermatol* 2017; 16(9): 884–890.
8. Биунинг К.Л. BoLCA: косметические миорелаксанты второго поколения, или Топическая ботулинотерапия возрастных изменений кожи. *Косметика и медицина* 2019; 2: 32–38.
9. Биунинг К.Л. Топический ботулотоксин для осветления кожи: обоснование и практические рекомендации. *Косметика и медицина* 2020; 1: 61.
10. Ширяева И.А. Основа косметической маски — главная составляющая ее эффективности. *Косметика и медицина* 2020; 4: 42–43.
11. de Filippis A., D’Agostino A., Pirozzi A.V.A., et al. Q-switched Nd-YAG laser alone and in combination with innovative hyaluronic acid gels improve keratinocytes wound healing in vitro. *Lasers Med Sci* 2020 Sep 26. Online ahead of print.