

### 2.3.1. Ремоделирующие пептиды

Ремоделирующие пептиды улучшают качество кожи и омолаживают ее, регулируют естественные механизмы процессов распада и синтеза компонентов дермального матрикса.

Возрастные изменения кожи связаны в том числе с нарастающей деградацией межклеточного вещества дермы. С одной стороны, падает синтетическая активность фибробластов — клеток, производящих межклеточный матрикс, с другой, активируются матричные металлопротеиназы (ММП) — ферменты, разрушающие межклеточный матрикс. Диспропорцию между синтезом и распадом можно подправить с помощью сигнальных пептидов, запускающих в фибробластах синтетические процессы.

#### Матрикины

Концепция омоложения дермального матрикса посредством естественных физиологических механизмов регуляции была навеяна открытиями в области ранозаживления. В 1980-х гг. французский ученый Франсуа Макварт (François-Xavier Maquart) доказал, что повреждение кожи приводит к активации протеолитических ферментов, которые начинают разрушать основные белки дермального матрикса — коллаген и эластин. В ходе гидролиза из этих белков высвобождаются короткие пептидные фрагменты — так называемые **матрикины**, проявляющие специфическую биологическую активность.

**Суть действия матрикинов в следующем: они сигнализируют фибробластам о распаде компонентов матрикса, и взамен разрушенных белков фибробласты начинают синтезировать новые.** Таким образом, контроль над состоянием межклеточного матрикса осуществляется по принципу обратной связи. Этот контрольный механизм работает не только в стрессовых условиях раны, но и в норме — ведь обновление подразумевает ликвидацию старых, изношенных структур и появление на их месте новых, функционально активных. Однако с возрастом подобная система регуляции становится менее эффективной. Причин тому много, в том числе — гликирование структурных белков (спонтанная реакция с простыми сахарами и образование так называемых AGE-продуктов). Гликированные белки плохо распознаются металлопротеиназами и накапливаются в матриксе, что тормозит обновление кожной ткани.

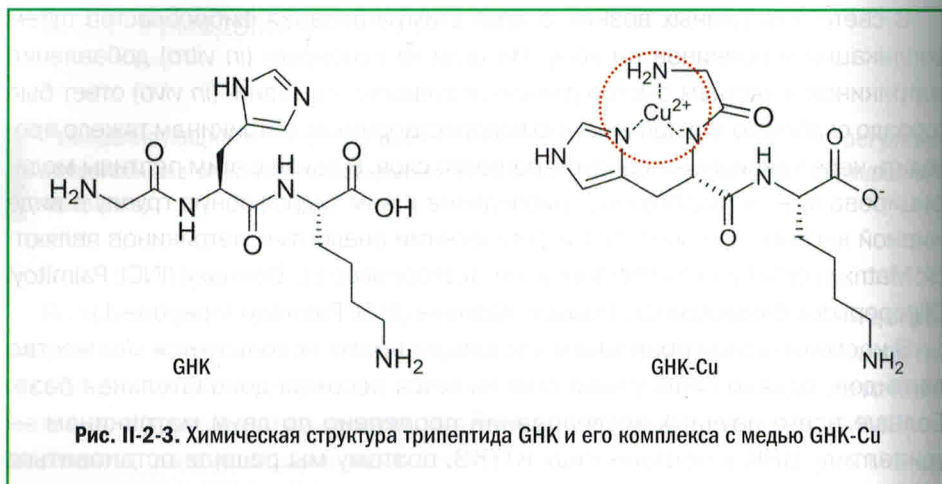
В свете этих данных возникла идея стимулирования фибробластов путем аппликации матрикинов на кожу. Но если «в пробирке» (*in vitro*) добавление матрикинов к клеткам быстро давало результаты, «в жизни» (*in vivo*) ответ был гораздо слабее по той причине, что водорастворимым матрикинам тяжело проходить через липидные структуры рогового слоя. В связи с этим пептиды модифицировали в липопротеины, присоединив к ним гидрофобную группу в виде жирной кислоты или ацетата. Синтетическими аналогами матрикинов являются: Matrixyl (INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3), Biopeptide EL, Dermaxyl (INCI: Palmitoyl Oligopeptide), Biopeptide CL, Trylagen, Aldenine (INCI: Palmitoyl Tripeptide-1).

В косметической практике в настоящее время используется множество пептидов, однако лишь у немногих имеется весомая доказательная база. Больше всего научных исследований проведено по двум матрикинам — трипептиду GHK и пентапептиду KTTKS, поэтому мы решили остановиться на них подробнее.

**Трипептид GHK.** В косметических средствах этот трипептид может содержаться в разных формах:

- 1) в виде комплекса с медью GHK-Cu (INCI: Prezatide Copper Acetate);
- 2) в виде пептида без меди GHK (INCI: Tripeptide-1);
- 3) в виде липопептида pal-GHK — под торговыми названиями Biopeptide EL, Dermaxyl (INCI: Palmitoyl Oligopeptide), Biopeptide CL, Trylagen, Aldenine (INCI: Palmitoyl Tripeptide-1).

Биологическая и медицинская история трипептида GHK началась в 1973 г. Молодой ученый Лорен Пикарт (Loren Pickart), работая над диссертацией, заинтересовался влиянием плазмы крови на клетки. Как известно, кровь молодых животных, а подчас и людей, являлась одним из весьма популярных ингредиентов в средневековых эликсирах молодости. Существовало поверье, что в ней присутствует «эссенция юности», способная омолодить стареющий организм. Пикарт решил проверить, что будет, если плазму крови, взятую у молодых людей (25 лет), добавить к клеткам печени, взятым у пожилых людей (60–80 лет). К своему удивлению и восторгу, он увидел, что под воздействием молодой плазмы клетки печени начинали синтезировать белки, характерные для молодых клеток. И наоборот, плазма пожилых людей, добавленная к клеткам печени молодых людей, вызывала «старение» этих клеток. Последовательно удаляя из плазмы белки и пептиды, Пикарту удалось установить, что этот почти магический эффект практически полностью производится одним-единственным веществом — трипептидом с аминокислотной последовательностью глицил-



гистидил-лизин (GHK). Дальнейшие исследования показали, что GHK обладает исключительно высоким сродством к ионам меди и по большей части присутствует в организме в виде комплекса GHK-Cu (**рис. II-2-3**).

Хотя изначально действие GHK изучалось на клетках печени (и поэтому в некоторых ранних работах GHK называют печеночным фактором роста), ученые в дальнейшем сконцентрировались на его ранозаживляющих свойствах. Более десятка исследований, проведенных в разных лабораториях мира, доказали способность трипептида GHK ускорять заживление ран, включая осложненные раны при диабете и с нарушенным кровоснабжением. Известны несколько плацебо-контролируемых клинических испытаний, подтвердивших, что косметические средства с GHK-Cu способны улучшить состояние стареющей кожи.

Сегодня мы существенно продвинулись в понимании механизмов обновляющего и ремоделирующего действия GHK. В частности, удалось установить, что GHK стимулирует синтез ключевых белков (таких, как коллаген и эластин) и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса дермы, а также модулирует структурную перестройку кожи через влияние на активность как протеолитических ферментов, так и их ингибиторов.

С самых первых экспериментов было замечено, что по периферии ран, обработанных препаратом с GHK, появляются увеличенные волосяные фолликулы. А поскольку фолликулы волос служат одним из источников стволовых клеток, участвующих в восстановлении кожи, обозначился еще один «рычаг» воздействия с помощью GHK, причем не только на кожу, но и на волосы.



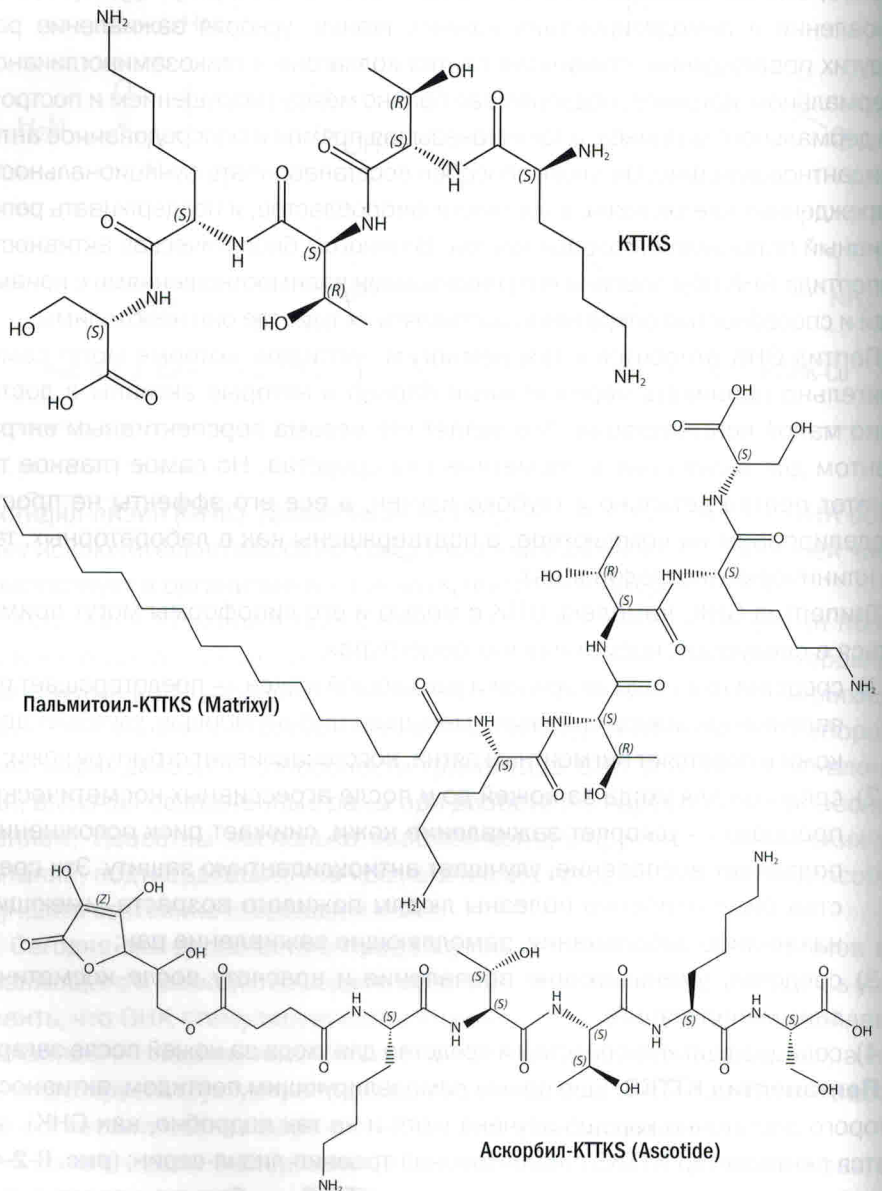
Сейчас не вызывает сомнения, что трипептид GHK оказывает восстановительное, омолаживающее и защитное действие на кожу, регулируя процессы обновления и ремоделирования кожных тканей, ускоряя заживление ран и других повреждений, стимулируя синтез коллагена и гликозаминогликанов в дермальном матриксе, поддерживая баланс между разрушением и строительной дермального матрикса, а также оказывая прямое и опосредованное антиоксидантное действие. Он также способен восстанавливать функциональность поврежденных клеток кожи, в частности фибробластов, и поддерживать репаративный потенциал стволовых клеток. Во многом биологическая активность трипептида GHK обусловлена его уникальными взаимоотношениями с ионами меди и способностью оперативно доставлять их туда, где они необходимы.

Пептид GHK относится к тем немногим пептидам, которые могут самостоятельно проникать через кожный барьер и которые активны в достаточно малой концентрации. Это делает его весьма перспективным ингредиентом для включения в косметические средства. Но самое главное то, что этот пептид детально и глубоко изучен, а все его эффекты не просто смоделированы на компьютере, а подтверждены как в лабораторных, так и в клинических исследованиях.

Трипептид GHK, комплекс GHK с медью и его липоформы могут применяться в следующих косметических рецептурах:

- 1) средства для ухода за зрелой и увядающей кожей — предотвращает появление признаков старения, уменьшает глубину морщин, улучшает цвет кожи и осветляет пигментные пятна, восстанавливает структуру кожи;
- 2) средства для ухода за кожей до и после агрессивных косметических процедур — ускоряет заживление кожи, снижает риск осложнений, подавляет воспаление, улучшает антиоксидантную защиту. Эти средства будут особенно полезны людям пожилого возраста, имеющим какие-либо заболевания, замедляющие заживление ран;
- 3) средства, уменьшающие воспаление и красноту после косметических манипуляций;
- 4) солнцезащитные средства и средства для ухода за кожей после загара.

**Пентапептид КТТКС.** Еще одним ремоделирующим пептидом, активность которого достаточно хорошо изучена (хотя и не так подробно, как GHK), является пентапептид КТТКС (лизил-треонил-треонил-лизил-серин; **рис. II-2-4**). Липоформа этого пептида — пальмитоил-КТТКС — больше известна как Matrixyl (торговое название) или пальмитоилпентапептид-3 (INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3). Среди косметических ингредиентов имеется также конъюгат КТТКС с аскорбиновой кислотой (Ascotide; INCI: Ascorbyl Pentapeptide-3) —



**Рис. II-2-4.** Косметические ингредиенты на основе пентапептида КТТКС  
[Abu Samah N.H & Heard C.M., 2011]

## Глава 6

# Депигментирующие агенты и осветление гиперпигментации

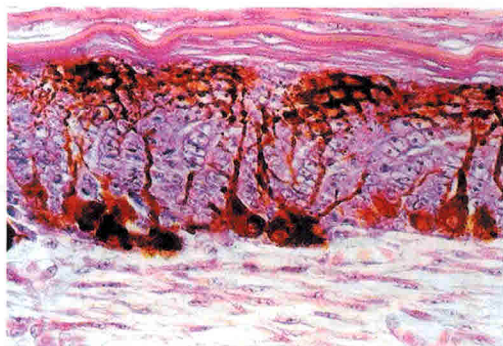
Механизмы образования меланина, его физиологическая роль и принципы действия основных осветляющих средств были подробно рассмотрены в книге «НОВАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ. Основы современной косметологии» (ИД «Косметика и медицина». М., 2012). Здесь мы более подробно расскажем о депигментирующих веществах и механизмах их действия. Практические вопросы использования депигментантов в рамках курса коррекции депигментации и выравнивания тона кожи будут рассмотрены отдельно (ч. III, п. 2.2).

### 6.1. Мишени для отбеливания

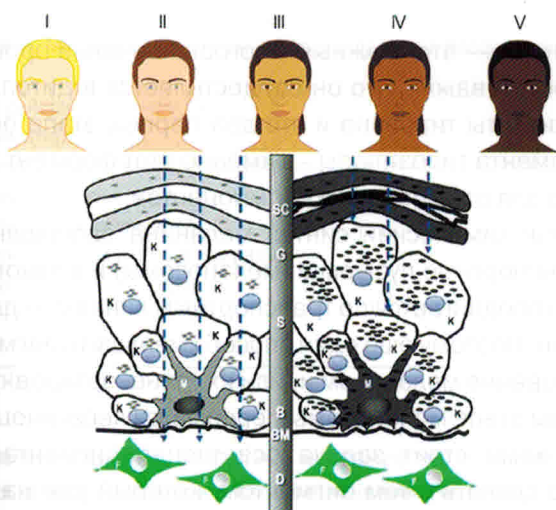
Пигмент меланин вырабатывается в специализированных клетках меланоцитах — это крупные отростчатые клетки, которые располагаются между базальными кератиноцитами в соотношении примерно 1 меланоцит на 10 кератиноцитов (**рис. II-6-1**). В более пигментированных участках кожи плотность меланоцитов может быть выше — 1 меланоцит на 4 кератиноцита. Интересно, что в коже белых и чернокожих людей количество меланоцитов практически одинаково, меняется лишь количество и распределение меланиновых пигментов в кератиноцитах (**рис. II-6-2**).

Меланин является основным защитником кожи от повреждающего действия УФ-излучения, поэтому его производство тщательно регулируется. Как и в любом производственном процессе, в меланогенезе можно выделить следующие звенья (**рис. II-6-3**):

- 1) **заказчик** — это наш организм, который хочет уберечь себя от повреждения;
- 2) **производитель** — меланоциты;
- 3) **транспортные линии** — отростки (син.: дендриты) меланоцитов, по которым движутся меланиновые гранулы;
- 4) **потребитель** — кератиноциты, в которые попадает пигмент;
- 5) **система контроля** — нейроэндокринная система организма.



**Рис. II-6-1.** Меланоциты располагаются в базальном слое между базальными кератиноцитами  
[<http://www.anatomybox.com/tag/melanin>]



**Рис. II-6-2.** Разное распределение гранул в кератиноцитах

Обозначения: SC (*stratum corneum*) – роговой слой, G (*stratum granulosum*) – гранулярный слой, S (*stratum spinosum*) – шиповатый слой, B (*stratum basale*) – базальный слой, BM (*basal membrane*) – базальная мембрана, D (*dermis*) – дермальный слой, K (*keratinocyte*) – кератиноцит, M (*melanocyte*) – меланоцит, F (*fibroblast*) – фибробласт



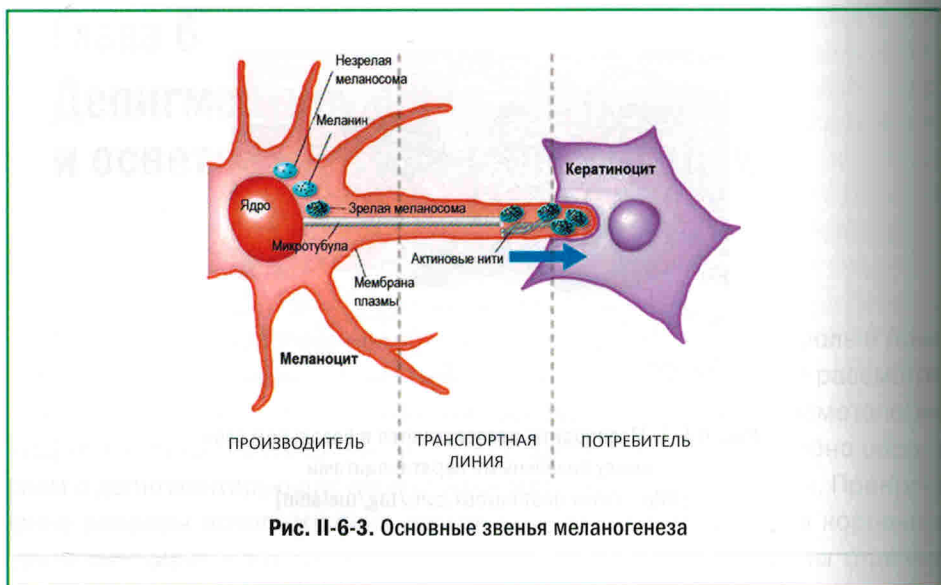


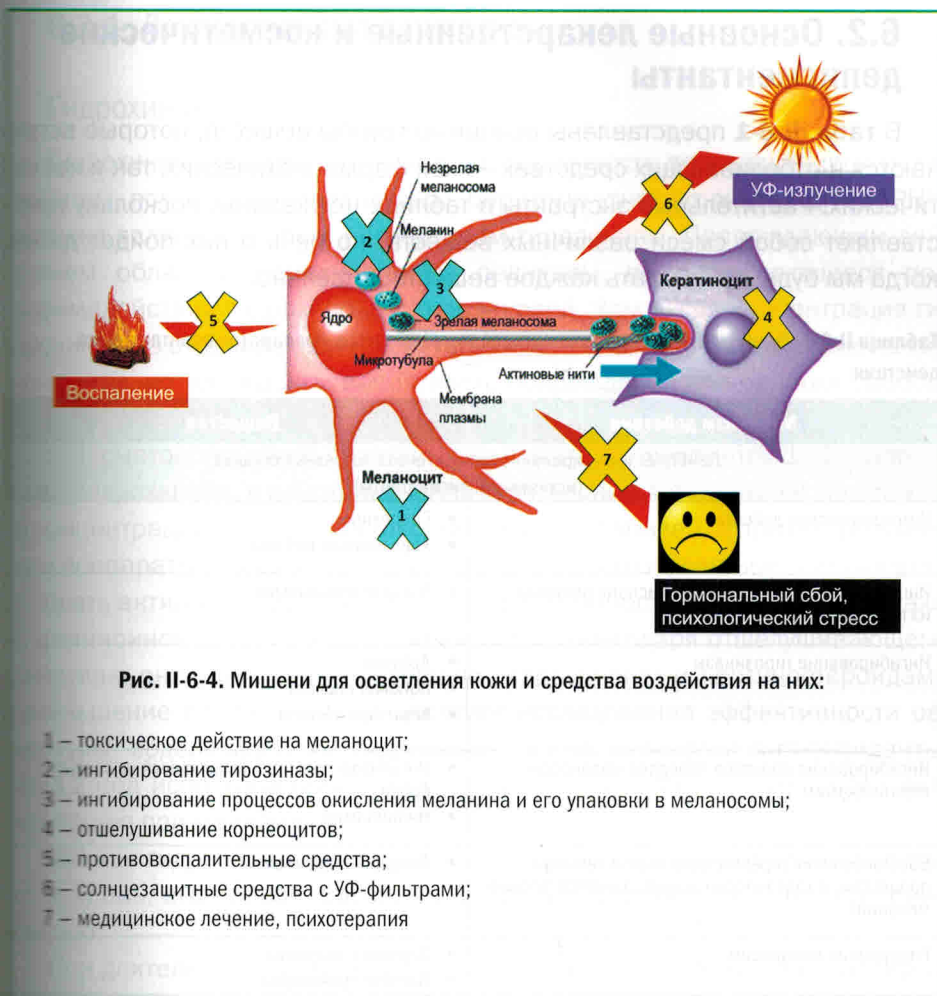
Рис. II-6-3. Основные звенья меланогенеза

Синтез меланина — это сложный многоступенчатый процесс. С практической точки зрения важно, что он осуществляется в цитоплазме меланоцита из аминокислоты тирозина и что два первых этапа осуществляются при участии фермента тирозиназы — именно этот фермент чаще всего является мишенью для отбеливающих компонентов.

После того как химический синтез меланина завершен, меланин загружается в транспортные пузырьки (меланосомы) и в таком упакованном виде поступает и продвигается по транспортным линиям — длинным отросткам меланоцитов. Поэтому еще один способ уменьшить пигментацию — это нарушить образование меланосом и/или их транспортировку по отросткам. На завершающем этапе меланосомы передаются кератиноцитам.

Если перед нами стоит задача осветления пигментации, то нужно не только что-то сделать с тем пигментом, который уже находится внутри кератиноцитов, но и снизить его производство. На рис. II-6-4 обозначены «точки», на которые необходимо воздействовать, чтобы повлиять на процесс меланогенеза и уменьшить общее количество пигмента в коже. Еще раз отметим, что к непосредственно депигментирующим средствам относятся лишь те, которые «бьют» по мишеням 1–3 (на рисунке их мишени обозначены голубыми крестиками). Все остальные (мишени 4–7) вносят свой вклад в общее осветление кожи, не влияя на само производство пигмента.





- 1 — токсическое действие на меланоцит;
- 2 — ингибирование тирозиназы;
- 3 — ингибирование процессов окисления меланина и его упаковки в меланосомы;
- 4 — отшелушивание корнеоцитов;
- 5 — противовоспалительные средства;
- 6 — солнцезащитные средства с УФ-фильтрами;
- 7 — медицинское лечение, психотерапия

Косметические ингредиенты, способные напрямую ингибировать процесс пигментобразования в коже, называют **отбеливающими** (whitening agents) или **депигментирующими** (depigmenting agents). Этим они отличаются от так называемых **осветляющих веществ** (lightening agents), которые реализуют свое действие иначе — например, путем выравнивания рогового слоя (поверхностный пилинг) или в результате заполнения морщин (так называемые оптические пигменты, меняющие светорассеивающие свойства поверхности кожи), не влияя при этом на способность кожи вырабатывать пигмент.

## 2.3. Коррекция фигуры: антицеллюлитные средства

Благодаря активному обсуждению в средствах массовой информации большинство женщин знают, что такое целлюлит. Знают также, что целлюлит — это некрасиво, и избавляться от него нужно как можно быстрее. Да и если судить по рекламным статьям, сделать это не так сложно, — тут вам и кремы, и пищевые добавки, и специальная одежда, и множество косметологических процедур.

Однако те, кто уже пытался самостоятельно вернуть своей коже гладкость и упругость с помощью антицеллюлитных косметических средств в сочетании с пищевыми добавками, как правило, остаются разочарованными результатом. Причина этому — структурные изменения и нарушения в глубоких слоях кожи. Косметикой до них не добраться, а специальная диета, способствуя снижению веса в целом, не слишком эффективна против локальных жировых отложений. Поэтому без сфокусированного интенсивного воздействия на проблемные зоны здесь не обойтись, а для этого придется прибегнуть к помощи косметологов.

### 2.3.1. Эстетическая проблема или патология?

Термин «целлюлит» имеет несколько значений. Исторически первое относится к флегмоне (острое гнойное воспаление) подкожно-жировой клетчатки. Позже этим словом стали называть эстетическую проблему в определенных областях туловища (на бедрах, ягодицах, иногда животе и руках от локтя до плеча), характеризующуюся неровностями, напоминающими «апельсиновую корку». В наше время именно это значение получило наибольшую популярность.

С точки зрения патогистологии, целлюлит относится к липодистрофическим состояниям. Он обусловлен постепенными структурными изменениями в подкожно-жировом слое (накопление жира в адипоцитах и увеличение их объема, уплотнение фиброзных перегородок), ведущими к нарушению микроциркуляции и лимфатического оттока.

Целлюлит — это женская «история». Согласно статистике, 80–90% женщин либо имеют, либо будут иметь целлюлит. Многие ученые называют целлюлит надуманной проблемой и считают, что умеренный целлюлит у женщин — это нормальное явление, бороться с которым бессмысленно.

Однако при слишком выраженной дряблости кожи и избыточном накоплении жира целлюлит перестает быть нормальным явлением и становится не только эстетическим недостатком, но и провоцирующим и усугубляющим фактором венозного застоя в нижних конечностях. Поэтому при появлении болезненных узлов, выраженных отеков, варикозных явлений уже необходима консультация врача.

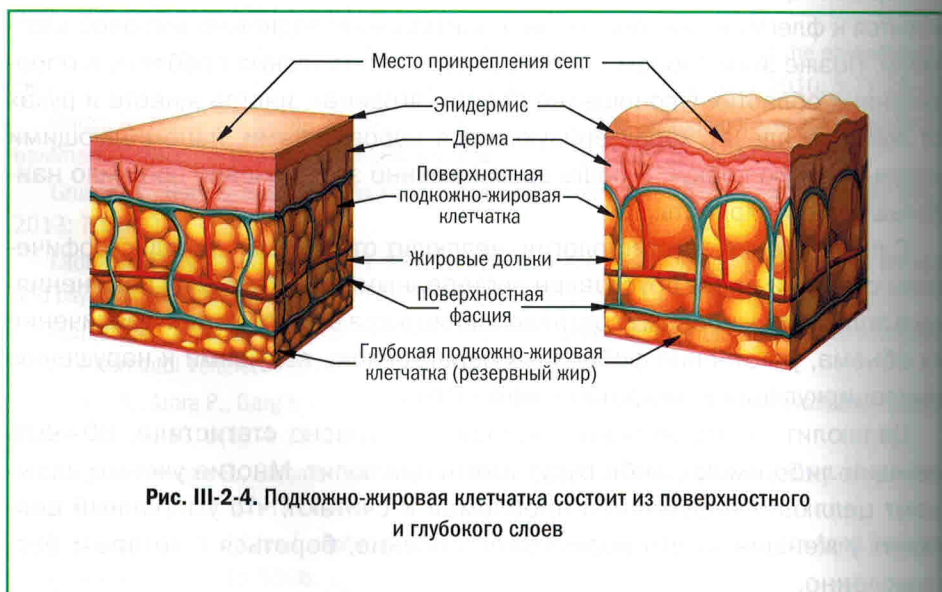
### 2.3.2. Почему целлюлит – женская проблема

Объяснение этому феномену кроется в особенностях строения и функционирования подкожно-жировой клетчатки в женском организме.

#### Особенности строения подкожно-жировой клетчатки

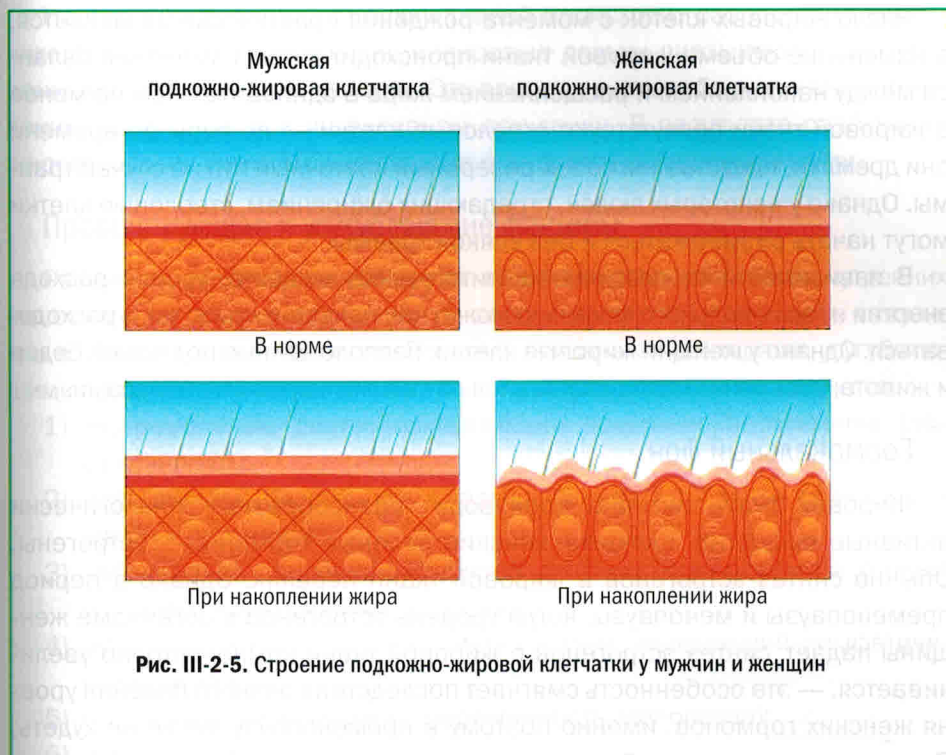
Как у мужчин, так и у женщин подкожно-жировая клетчатка состоит из двух слоев (поверхностного и глубокого), разделенных фиброзной прослойкой (**рис. III-2-4**).

Крупные и округлые жировые клетки (адипоциты) в поверхностном слое образуют небольшие группы (жировые дольки), отделенные друг от друга фиброзными перегородками. Основное отличие между мужской и женской жировой клетчаткой заключается в ориентированности перегородок



**Рис. III-2-4.** Подкожно-жировая клетчатка состоит из поверхностного и глубокого слоев





**Рис. III-2-5.** Строение подкожно-жировой клетчатки у мужчин и женщин

(рис. III-2-5). У женщин они располагаются перпендикулярно поверхности кожи. Такое строение обеспечивает коже запас прочности при сильном растяжении во время беременности, однако при накоплении жира или при ослаблении коллагеново-эластиновой сети в дермальном слое жировые дольки начинают выбухать, и поверхностный рельеф на данном участке становится бугристым. У мужчин перегородки идут под углом к поверхности, поэтому даже при увеличении объема жировой дольки бугристости не наблюдается. Кроме того, кожа у мужчин в области бедер более толстая, и это также скрадывает неровности. **Воздействие косметологическими методами оказывается на поверхностный слой.**

Глубинный слой жировой ткани, расположенный под подкожно-жировой клетчаткой, содержит группы мелких адипоцитов, окруженные кровеносными сосудами. **Когда человек набирает вес, в первую очередь увеличиваются клетки именно глубинного слоя. Соответственно, они же первыми и «худеют» при сбрасывании веса.**

Число жировых клеток с момента рождения практически не меняется, а изменение объема жировой ткани происходит путем изменения баланса между накоплением и расщеплением жира в адипоцитах. Тем не менее в жировой ткани присутствуют стволовые клетки — до поры до времени они дремлют, представляя собой резервный клеточный пул на случай травмы. Однако у некоторых людей, страдающих ожирением, стволовые клетки могут начать размножаться и без всякой травмы.

В зависимости от поступления питательных веществ, уровня расхода энергии и гормонального фона жир может как накапливаться, так и расходоваться. Однако у женщин жировые клетки, расположенные под кожей бедер и живота, весьма неохотно расстаются со своими жировыми запасами.

### Гормональный фон

Жировая ткань активно производит разнообразные биологически активные вещества, включая женские половые гормоны — эстрогены. Обычно синтез эстрогенов в жировой ткани невелик. Однако в период менопаузы и климакса, когда уровень эстрогенов в организме женщины падает, синтез эстрогенов в жировой ткани компенсаторно увеличивается, — эта особенность смягчает последствия резкого падения уровня женских гормонов, именно поэтому в менопаузу лучше не худеть. При нарушениях кровообращения эстрогены могут накапливаться в жировой ткани и дополнительно стимулировать накопление жира, усугубляя проблему.

### Лишний вес

Целлюлит может развиваться у женщин любой весовой категории, даже у худых. У людей с повышенной массой тела симптоматика целлюлита может быть яркой, однако похудение не поможет от него избавиться. Более того, у женщин с нормальным весом при резком похудении проявления целлюлита могут стать более выраженными.

### Ухудшение микроциркуляции

Циркуляция лимфы осуществляется благодаря сокращению мышц тела. Длительное сидение за рабочим столом, малоподвижный образ жизни приводят к застою лимфы и как следствие — отекам. Нарушению микроциркуляции способствуют также прием противозачаточных таблеток и беременность.

На фоне ухудшенной перфузии тканей происходит разрастание соединительнотканых перегородок, и жировые дольки оказываются «замурованными» в фиброзные капсулы. Это препятствует свободному высвобождению жира даже при интенсивном похудении. В результате разбухания жировых долек симптомы целлюлита становятся все более явными.

### Провоцирующие и усугубляющие факторы

Развитию целлюлита способствуют множество факторов — как внутренних (генетическая предрасположенность, заболевания), так и внешних, связанных с образом жизни человека. Пожалуй, основными факторами, усугубляющими процесс изменения кожных тканей в сторону целлюлита, являются:

- 1) экстремальные диеты, вызывающие похудение/потолстение (эффект «йо-йо»);
- 2) нерациональное питание, сказывающееся на общем обмене веществ в организме;
- 3) заболевания сердечно-сосудистой системы, приводящие к отекам и плохому кровоснабжению тканей;
- 4) малоподвижный и сидячий образ жизни, ухудшающий лимфатический дренаж;
- 5) гормональные изменения (беременность, менопауза);
- 6) избыточный вес;
- 7) возрастные изменения кожи, преимущественно в межклеточном матриксе дермы, приводящие к дряблости кожи.

### 2.3.3. Стадии развития целлюлита и стратегия антицеллюлитной борьбы

Целлюлит развивается постепенно, и прежде чем мы увидим характерную картину «апельсиновой корки», в коже и подкожных тканях должны произойти существенные изменения. Принято выделять четыре стадии развития целлюлита.

1. Исчезновение тонких капиллярных сетей в дермальном слое за счет разрушения капилляров. Отек жировой ткани. Увеличенные жировые клетки начинают выбухать из соединительнотканых перегородок. Внешние признаки минимальные.
2. Нарушение циркуляции. Агрегация жировых клеток. Разрастание соединительнотканых перегородок. На поверхности кожи заметны неровности.