

МЕСТО ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОБЛЕМЕ СТАРЕНИЯ КОЖИ

Л.Д. Калюжная¹ д. мед. н., профессор; С.И. Шармазан² к. мед. н.; Е.В. Моисеева¹; И.Н. Бондаренко¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика;

²Государственное учреждение «Клиническая поликлиника №1» Государственного управления делами, Киев

Старение кожи и ее патологические возрастные изменения связаны со старением всего организма в целом. Существенное уменьшение содержания основных половых гормонов в плазме естественно приводит к снижению скорости деления клеток базального слоя эпидермиса, и тем самым – к нарушению равновесия процессов, формирующих эпидермис. Понятие «старение кожи» включает в себя два различных явления: истинное старение – универсальное, возможно, неизбежное изменение, связанное только со временем, и фотостарение – результат хронического, обычного облучения солнцем, которое не является универсальным и которое невозможно избежать. В среднем, эпидермальная толщина с возрастом остается постоянной, но вариабельность эпидермальной толщины и индивидуальных размеров кератиноцитов возрастает. Если соматические клетки, достигнув определенного периода, перестают делиться, то кератиноциты делятся на протяжении всей жизни организма, но с разной интенсивностью, значительно замедляя этот ритм с возрастом. Путем изучения степени десквамации корнеоцитов установлено, что в возрасте 30–80 лет уменьшается уровень эпидермального обмена приблизительно на 30–50 %. Сухость кожи является результатом нарушения процесса ороговения и отшелушивания роговых чешуек. Скорость обновления эпителиоцитов с возрастом падает, корнеоциты становятся крупнее, содержат недостаточно липидов, что клинически характеризуется сухостью и шелушением.

Число ферментативно активных меланоцитов на единицу поверхности кожи уменьшается приблизительно на 10–20 %. Сокращается на 20–50 % число морфологически идентифицируемых эпидермальных клеток Лангерганса, что объясняет уменьшение иммунного ответа. Коллагеновые волокна постепенно атрофируются, располагаясь более рыхло, чем в молодом возрасте. В этих волокнах преобладают предшественники коллагена, а не его зрелые молекулы. Кроме того, изменяется соотношение видов коллагена. Дерма в основном вырабатывает два типа коллагена: коллаген I и коллаген III. Коллаген I создает толстые волокна и пучки в глубокой дерме для поддержания прочности и опоры всего кожного покрова. С возрастом этот тип коллагена становится доминирующим (80 % и более). Его волокна не растягиваются и не отличаются эластичностью. Затвердение приводит к окончательному склерозированию дермы в старости. Коллаген III состоит из очень тонких водорастворимых волокон и вырабатывается в детском и молодом возрасте. Его характерной особенностью является эластичность, благодаря которой он обеспечивает тургор и упругость кожи. Коллаген III насыщает кожу влагой и делает ее нежной и эластичной на ощупь. В 50 лет процесс синтеза коллагена III типа полностью прекращается. У пожилых лиц примерно на 20 % уменьшается толщина дермы, сокращается клеточный состав, исчезают сосуды. Существенную роль в старении кожи играют возрастные изменения микроциркуляторного русла кожи. С возрастом уменьшается количество капилляров на единицу площади. При нарушении микроциркуляции уменьшается толщина всех слоев кожи. В клинике показателем размножения эпидермоцитов служит степень отшелушивания эпидермоцитов. Изменение с возрастом интенсивности микроциркуляции влияет на скорость отшелушивания эпидермоцитов в разных анатомических участках. Наполненность микрососудов кровью значительно влияет на степень гидратации кожи. Сокращение сосудистой сети, окружающей луковицы волос

и эккринные, апокринные и сальные железы, может способствовать с возрастом их постепенной атрофии и фиброзу. Возрастные изменения в сосудистом русле приводят к уменьшению способности дермы освобождаться от трансэпидермально абсорбированных веществ. Количество коллагена в дерме после 35 лет уменьшается, а толщина базальной мембраны увеличивается. Эти данные объясняют возрастные изменения эластичности кожного покрова. Дерма с возрастом имеет более толстые эластические волокна в сравнении с молодой кожей, и по мере старения изменения эластических волокон простираются все глубже в дерму. Дермальная микроваскуляризация у субъектов среднего или пожилого возраста может способствовать умеренному утолщению сосудистой стенки.

При старении кожи наступают биохимические изменения коллагена, эластина и дермальной основной субстанции. В коже прогрессивно уменьшается отношение растворимого коллагена к нерастворимому. Отмечается более медленный обмен коллагена и более высокий средний уровень глюкозы в коже. Хотя эластические волокна в коже менее изучены, но установлено, что с возрастом наступает их кальцификация.

С возрастом происходят изменения в мукополисахаридах (гликозаминогликанах и протеогликанах) или других молекулах основного вещества, в которое погружены коллагеновые и эластические волокна. Отмечается небольшое уменьшение с возрастом содержания в коже мукополисахаридов. Хотя мукополисахариды составляют только 0,1–0,3 % от сухого веса всей кожи, это уменьшение может неблагоприятно влиять на тургор кожи, поскольку протеогликаны связывают в дерме воду, объем которой в 1000 раз превышает объем самой молекулы. В каждое десятилетие жизни снижаются приблизительно на 25 % и у мужчин, и у женщин эластичность и растяжимость. Потеря эластичности начинается в детстве и продолжается примерно до 90 лет, в то время как растяжимость постоянна до 60 лет, а затем снижается более быстро.



**Калюжная
Лидия Денисовна**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры дерматовенерологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Член Европейской академии дерматологии и венерологии, автор многочисленных научных трудов, в том числе монографии «Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ»

Уменьшение с возрастом толщины водно-липидной пленки, а также росткового слоя, приводит к повышению испарения воды из межточной части дермы, где уменьшается количество кислых мукополисахаридов, в норме удерживающих возле себя молекулы воды. В итоге наступает обезвоживание кожи, а потеря воды ассоциирована с сухостью кожи у пожилых лиц.

Таким образом, при биологическом старении постепенно происходит истончение дермы за счет уменьшения объема основного вещества, коллагеновых и эластических волокон. Основным возрастным изменением соединительной ткани является уменьшение воды и соотношения «основное вещество – волокна». Уменьшение этого соотношения связано со снижением концентрации гликозаминогликанов (ГАГ). Отмечено также, что с возрастом изменяются количественные соотношения между отдельными гликанами: гиалуроновой кислотой, хондроитин-6-сульфатом, гепарином и геперансульфатом. Известно, что первые возрастные изменения ассоциированы со снижением содержания гиалуроновой кислоты. Связанные с возрастом существенные изменения ГАГ регистрируются после 35–40 лет и достигают своего максимума в период менопаузы. Описанные изменения со стороны основного вещества дермы приводят к уменьшению гидратации, тургора и эластичности кожи.

Название «гиалуроновая кислота» было дано этому веществу в 1934 г. К. Мейером (K. Meyer) и Дж. Палмером (J. Palmer), которые впервые выделили его из стекловидного тела глаза коровы. Название происходит от греч. *hyalos* – стекловидный и «уриновая кислота», составной части этого полисахарида. Молекулярная масса природного полисахарида составляет 10000 кДа. Гиалуроновая кислота представлена практически во всех тканях. Содержание в коже составляет 0,5 мг/г в дерме и 0,1 мг/г – в эпидермисе. Синтез гиалуроновой кислоты осуществляется на внутренней поверхности плазматической мембраны фибробластов с помощью ферментов гиалуронатсинтеаз, представленных тремя белками с разной синтетической активностью. По мере формирования цепи гиалуроновая кислота выводится через мембрану на наружную поверхность клетки. Это самый быстро обновляемый компонент внеклеточного матрикса, продолжительность жизни которого составляет всего несколько дней. Образующиеся фрагменты подвергаются фагоци-

тозу макрофагами и дальнейшему разрушению b-глюкокоронидазой и b-ацетилглюкозаминидазой; 90 % кислоты метаболизируются в лимфатических узлах, 9 % – в эндотелиоцитах печени и только 1 % – в селезенке.

Гиалуроновая кислота уникальна благодаря своим физико-химическим свойствам. Она представляет собой полисахарид, содержащий гидрофобные и гидрофильные участки, высокомолекулярная гиалуроновая кислота в растворе приобретает пространственную структуру в виде закрученной ленты. Являясь по строению полианионом, гиалуроновая кислота способна связывать и удерживать за счет водородных связей большое количество воды (до 200–500 молекул), при этом, чем выше молекулярная масса гиалуроновой кислоты, тем больше влаги она притягивает. Эта способность не изменяется даже при уменьшении концентрации воды в окружающем пространстве.

Распределение полисахаридов в дермальном и эпидермальном слоях изменяется с возрастом. Они уменьшаются в эпидермисе, по периферии коллагеновых волокон, а в сосочковом слое дермы напротив – увеличиваются. Внеклеточная основа кожи состоит, прежде всего, из гиалуроновой кислоты. Описанные изменения со стороны основного вещества дермы приводят к уменьшению гидратации, тургора и эластичности кожи. Гиалуроновая кислота способна образовывать вязкий гель, который обеспечивает тургор тканей и нормальное протекание физиологических процессов в клетках и межклеточном пространстве (обмен веществ, межклеточные взаимодействия, регенерация тканей и т. д.). Свойство гиалуроновой кислоты удерживать воду приводит к отеку в основной субстанции и способности проникновения водорастворимых веществ.

Гиалуроновая кислота обладает также детоксикационными свойствами. Наличие гидрофильных и гидрофобных участков в цепи гиалуроновой кислоты формирует особую пространственную структуру с ячейками разного размера, которые способны задерживать крупные молекулы, в том числе токсины [5, 6]. Гиалуроновая кислота настолько гидратирует дерму, что содержание в ней 70 % воды, т. е. 15–18 % от воды всего организма.

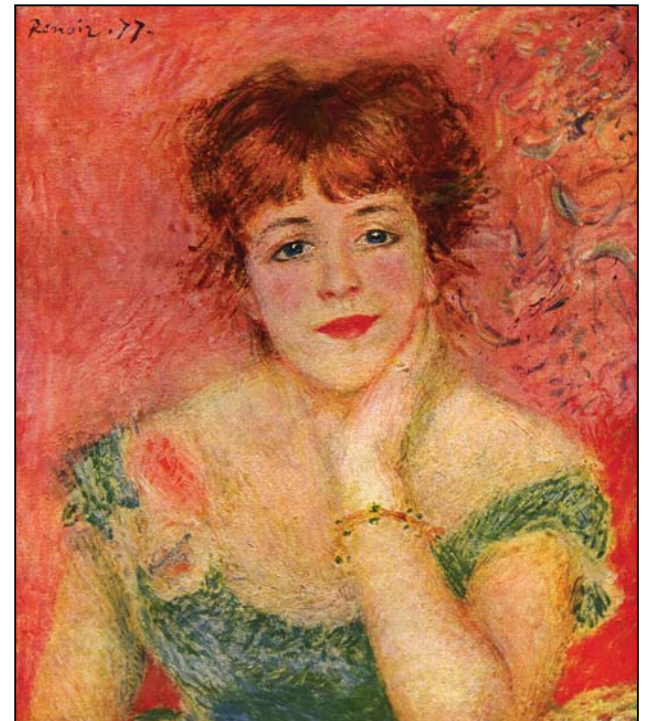
В процессе старения гиалуроновая кислота подвергается качественным и количественным изменениям. Однако единого мнения по этим вопросам нет. Не вызывает

сомнений вывод о снижении биодоступности гиалуроновой кислоты как за счет снижения синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты, так и за счет ее связанной фракции. Необратимое связывание гиалуроновой кислоты с рецепторами приводит к истощению рецепторопосредованной стимуляции клеток, в частности, фибробластов – главных «реставраторов» кожи. При старении гиалуроновая кислота более плотно связывается с тканями. У младенцев с тканями ассоциированы 7 % гиалуроновой кислоты, в то время как это количество увеличивается до 23 % в увядающей коже. Кроме того, с возрастом гиалуроновая кислота накапливается в более глубоких слоях кожи. В эпидермисе с возрастом ее количество существенно снижается, что приводит к сухости.

Уменьшение уровня гиалуроновой кислоты на протяжении старения приводит к усыханию экстрацеллюлярной субстанции и снижению ее вязкости, понижая относительную диффузию ионов и макромолекул из крови в ткани, что считается существенным фактором возникновения сухости старческой кожи.

Биоревитализация (дословно – «оживление кожи биологическими методами») – метод восстановления и оптимизации качественных характеристик кожи, в частности межклеточного матрикса, путем проведения интрадермальных инъекций препаратами гиалуроновой кислоты [1].

МЕСТО
ГИАЛУРОНОВОЙ
КИСЛОТЫ В ПРОБЛЕМЕ
СТАРЕНИЯ КОЖИ



Пьер-Огюст Ренуар, «Портрет Жанны Самари» (1877)

Данный термин был впервые введен в практику итальянским профессором А. Ди Пьетро (A. Di Pietro), когда препараты гиалуроновой кислоты стали завоевывать арену эстетической медицины. Основной целью данной методики является пополнение гидратационного резерва тканей и воссоздание в коже естественных условий для функционирования клеток и, таким образом, активации механизма ауторегуляции синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты и других компонентов внеклеточного матрикса дермы.

При проведении биоревитализации, т. е. при введении гиалуроновой кислоты в кожу, происходит восстановление межклеточного вещества и водного баланса в тканях, происходит стимуляция дифференцировки фиброцитов в фибробласты, опосредованная стимуляция коллагено- и эластиногенеза, стимуляция ангиогенеза. Таким образом, биоревитализация является методикой, позволяющей максимально физиологично восстановить и простимулировать ткани, подвергшиеся повреждающему воздействию вредных факторов и старению [2, 4].

Нельзя говорить о методе в отрыве от оценки используемых препаратов, так как мезотерапия – всего лишь один из методов применения лекарственных веществ. С учетом ряда терапевтических механизмов воздействия мезотерапии (рефлекторного, гормонального, сосудистого, иммунного, биологического) основным является фармакологический. Не случайно к применению методом мезотерапии разрешены только лекарственные средства, имеющие государственную регистрацию.

В косметологии мезотерапия реализуется в виде антивозрастных программ. Возрастные изменения количества и качества гиалуроновой кислоты обосновали создание препаратов гиалуроновой кислоты для замещения и восполнения утраченных свойств кожи.

Возможности использования гиалуроновой кислоты в дерматологии связаны с ее ролью в регуляции состояния внеклеточного основного вещества. Допускается, что это воздействие гиалуроновой кислоты распространяется не только на дерму, но и на регуляцию процессов кератинизации.

Препарат нового поколения Hyalual® (Гиалуаль) имеет в своем составе уникальную запатентованную формулу гиалуроновой кислоты, усиленную сукцинатом (натриевой солью янтарной кислоты), благодаря которой реализуется действие на разные патогенетические механизмы

старения кожи и достигается мощный комплексный anti-age эффект от биоревитализации:

- гиалуроновая кислота устраняет обезвоживание кожи, увлажняет ее за счет пополнения дефицита гиалуроновой кислоты в тканях, а также стимулирует пролиферацию фибробластов, усиливая эндогенный синтез гиалуроновой кислоты и коллагеновых волокон. За счет этого поддерживается нормальный уровень увлажнения и тонус кожи;
- натриевая соль янтарной кислоты (сукцинат натрия) обеспечивает мощный восстановительный и антиоксидантный эффекты, эффективно блокирует свободные радикалы, обеспечивает влияние на процессы обмена веществ в коже: усиливает клеточное и тканевое дыхание, транспорт ионов, синтез белка, а также мощную стимуляцию производства энергии (АТФ).

В результате этого реализуется комплексный, высокоэффективный подход к омоложению, замедлению процессов старения кожи – путем максимального увлажнения, обеспечения антиоксидантного и восстановительного действия, эффективного блокирования свободных радикалов, эффективного воздействия на обменные процессы кожи.

Традиционные препараты, разработанные и применяемые на протяжении ряда лет, имеют в своем составе только гиалуроновую кислоту, однако при этом не полностью блокируется действие свободных радикалов и не осуществляется восстановительный эффект и стимуляция обменных процессов. Янтарная кислота является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках. Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощностью системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы.

Благодаря уникальной запатентованной формуле (гиалуроновая кислота + натриевая соль янтарной кислоты) препарат Hyalual® (Гиалуаль) обеспечивает при его применении желаемый результат.

Под нашим наблюдением находилось 64 человека, которым были

проведены процедуры с препаратом Hyalual® (Гиалуаль) в рамках реализации антивозрастной программы. Нами для процедур были отобраны лица в возрасте от 40 до 58 лет, в подавляющем большинстве женщины (мужчин в этой группе было только 7). Следует отметить, что среди 57 женщин 48 находились в перименопаузальном периоде, когда признаки старения кожи начали себя проявлять с большей очевидностью. Показаниями к проведению процедур были признаки физиологического старения кожи, которые выражались в появлении морщин, а у лиц старше 50 лет – и глубоких, в потере упругости кожи, появлении отдельных пигментаций. У 17 человек процедура проводилась папульной техникой, а у 47 – методом мезотерапии. Всего было проведено 47 процедур папульной методикой и 219 – путем классической мезотерапии. Процедуры выполнялись 1 раз в 2 недели, в среднем каждому человеку было отпущено от 3 до 6 процедур. Существенный эффект наблюдался уже после первой процедуры и устойчиво закреплялся после второй. Все последующие введения проводились с целью поддержания полученного результата, который выражался в уменьшении количества мелких морщин, некотором сглаживании крупных, оживлении окраски кожи. Следует отметить, что процедуры переносились хорошо, ни во время их проведения, ни в последующем не отмечалось признаков непереносимости.

Наш вывод в результате проведенной работы состоит в том, что препарат для биоревитализации Hyalual® является обоснованным и удобным средством в реализации антивозрастной программы.

Литература

1. Лопатина Н. Современные тенденции биоревитализации // Вестн. эстетич. медицины. – 2008. – №1. – С. 34–36.
2. Строителев В., Федорищев И. Гиалуроновая кислота в медицинских и косметических препаратах // Косметика и медицина. – 2000. – №3. – С. 21–30.
3. Lokeswar V., Selzer M. Differences in hyaluronic acid-mediated functions and signaling in arterial, microvessel and vein-derived human endothelial cells // J. Biol. Chem. – 2000. – V.275, №36. – P. 27641–27649.
4. Matarasso S. Soft tissue augmentation// Dermatology. – Mosby, 2008; V.2. – P. 2369–2384.
5. Tammi R., Pasonen-Seppänen S., Kolehmainen E., Tammi M. Hyaluronan synthase induction in mouse epidermis following skin injury // J. Invest. Dermatol. – 2005. – V.124. – P. 895–905.
6. Tsuda M., Makino G., Iwahara T. et al. Crk associates with EKM proteins and promotes cell motility toward Hyaluronic acid // J. Biol. Chem. – 2004. – V.279, №45. – P. 46843–46850.

МЕСТО
ГИАЛУРОНОВОЙ
КИСЛОТЫ В ПРОБЛЕМЕ
СТАРЕНИЯ КОЖИ

