

УДК 535.36, 612.67

ОБЩИЕ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ И ЧАСТНЫЙ СЛУЧАЙ: АНАЛИЗ СТАРЕНИЯ КОЖИ И ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КОСМЕТОЛОГИИ

¹Орлова О.А., ^{1,2}Линькова Н.С., ¹Трофимова С.В., ^{1,3,4}Хавинсон В.Х.

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

²Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

e-mail: miayu@yandex.ru

Основные теории старения организма (онтогенетическая], адаптационно-регуляторная, свободнорадикальная, теломерная) отражают современное состояние фундаментальной геронтологии. На примере геронтокосметологии показаны механизмы старения кожи и пути коррекции этого процесса. В обзоре обобщены современные биофизические (аппаратная косметология) и молекулярно-физиологические (применение биологически активных веществ) подходы к решению задач геронтокосметологии. Обоснована необходимость сочетания различных аппаратных технологий (RF-технология, IPL-технология) и применения космецевтики на основе коротких пептидов. Авторами предложены оригинальные протоколы проведения комплексных косметологических процедур, сочетающих в себе неинвазивность, безопасность и высокую эффективность в отношении восстановления молекулярно-физиологического состояния и внешнего вида кожи.

Ключевые слова: теории старения, кожа, аппаратная косметология, короткие пептиды, геронтокосметология.

TOTAL THEORIES OF AGEING AND PARTICULAR CASE: THE ANALYSIS OF SKIN AGEING AND PROGRESS OF MODERN COSMETOLOGY

¹Orlova O.A., ^{1,2}Linkova N.S., ¹Trofimova S.V., ^{1,3,4}Khavinson V.Kh.

¹Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

²St. Petersburg I. I. Mechnikov State Medical Academy (SPSMA)

³Pavlov Institute of Physiology of RAS

⁴Saint-Petersburg State Polytechnical University

Total theories of organism ageing (ontogenetic, adaptation-regulatory, free radicals, telomere theory) confirmed the modern aspects of fundamental gerontology. On the example of gerontocosmethology it was shown ageing mechanisms and ways of corrections of this process. The review is summarized actual biophysical (machine cosmetology) and molecular physiology (applying of biological active substances) approaches for gerontocosmethology. There are provided the necessary of various cosmetological machine technologies combination (RF-technjlogy, IPL-technology) and using the cosmetics with short peptides adding. The authors have put forward original protocols of integrated cosmetological procedures, which are bundled noninvasive, safety and high effect on the restoration of molecular physiology condition and visual appearance of skin.

Key words: ageing theory, skin, machine cosmetology, short peptides, gerontocosmetology.

Прогрессирующее увеличение доли пожилых и старых людей в общей численности населения в последнее время становится всё более актуальной медицинской, социальной и экономической проблемой развитых стран. В связи с этим фундаментальные и прикладные

аспекты геронтологии приобретают все большую актуальность в современном обществе. В настоящее время сформулированы различные теории старения [1, 2, 13, 15, 16]. Однако ни одна из них в полной мере не объясняет этого сложного процесса, происходящего на всех уровнях человеческого организма (орган-ткань-клетка-молекула). Наиболее адекватными и востребованными из многочисленных теорий старения оказались те, которые дополняют друг друга и вписываются в общую совокупность представлений о жизни [10] и старении организмов. К ним можно отнести элевационную (онтогенетическую), адаптационно-регуляторную, свободнорадикальную и теломерную старения организма [19].

Основные теории старения

Элевационная теория старения была разработана В.М. Дильман от (лат. *elevatio* – подъем, в переносном смысле – развитие). В основе теории лежит существование единого регуляторного механизма, который определяет закономерности возрастных изменений различных гомеостатических систем организма. Согласно гипотезе В.М. Дильмана, в основе развития и старения играет роль основной нейроэндокринный орган – гипоталамус. Происходящее с возрастом снижение чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам лежит в основе старения организма. Было установлено, что именно этот процесс приводит к возрастным изменениям функций репродуктивной системы. Показано, что у пожилых мужчин гипоталамус синтезирует меньше гонадотропин-рилизинг гормона, а семенники менее чувствительны к действию гонадотропинов гипофиза. По предположению В.М. Дильмана, изменения происходят и в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, что, в конечном счёте, приводит к «гиперадаптозу». По концепции Дильмана, «старение– это побочный продукт реализации генетической программы онтогенеза – развития организма». Такая модель возрастной патологии открыла новые подходы к профилактике преждевременного старения и болезней, связанных с возрастом. В.М. Дильман полагал, что, если замедлить скорость старения, то можно увеличить видовые пределы жизни человека.

Адаптационно-регуляторная теория старения была разработана украинским геронтологом В.В. Фролькисом. В основе теории лежит гипотеза о том, что старение и смерть генетически запрограммированы, а онтогенез и продолжительность жизни определяются балансом двух процессов – старения и «антистарения» или «витаукт» (лат. *vita* – жизнь, *auctum* – увеличивать). Витаукт направлен на увеличение продолжительности жизни. Предположительно первичными механизмами старения являются нарушения функции регуляторных генов, управляющих активностью структурных генов и, в результате,

интенсивностью синтеза закодированных в них белков. С возрастом происходящие нарушения генной регуляции могут привести не только к изменению соотношения синтезируемых белков, но и к экспрессии ранее не экспрессировавшихся генов, появлению не синтезировавшихся белков и, как результат, к старению и гибели клеток. Автор модели полагал, что генорегуляторные механизмы старения являются основой развития распространенных видов возрастной патологии – атеросклероза, рака, диабета, болезней Паркинсона и Альцгеймера. В зависимости от активации или подавления функций тех или иных генов и будет развиваться тот или иной синдром старения, та или иная патология. На основе этих представлений была выдвинута идея генорегуляторной терапии, призванной предупреждать сдвиги, лежащие в основе развития возрастной патологии. Так, например, далее в обзоре будет показано, что тарене кожи, как частный аспект старения организма, может быть замедленно путем пептидной регуляции экспрессии группы генов и белков.

Свободнорадикальная теория старения объясняет не только механизм старения, но и широкий круг связанных с ним патологических процессов (сердечно-сосудистых заболеваний, ослабления иммунитета, нарушений функции мозга, катаракты, рака и некоторых других). В основе теории лежит положение о том, что причиной нарушения функционирования клеток являются необходимые для многих биохимических процессов свободные радикалы – активные формы кислорода, синтезируемые главным образом в митохондриях. Свободные радикалы повреждают ДНК, РНК, белки и липиды, что приводит к нарушению функций клеток, органов и тканей. Антиоксидантным действием обладают многие вещества, поступающие в организм с пищей – в том числе витамины А, С и Е. Одним из важнейших антиоксидантов, вырабатываемым в организме, является гормон эпифиза – мелатонин. С возрастом ночной пик синтез мелатонина в эпифизе снижается, что является одним из признаков старения организма. Известно, что полипептидный комплекс эпифиза (эпиталамин) и его синтетический аналог пептид AEDG стимулируют синтез мелатонина, опосредованно и прямо проявляя антиоксидантные и геропротекторные свойства [11, 12].

Теломерная теория старения. В 60-х годах американским геронтологом Л. Хейфликом было установлено, что клетки человека имеют конечное число делений (в среднем около 50), а в дальнейшем научным сотрудником Института биохимической физики РАН А.М. Оловниковым, была выдвинута гипотеза, которой объяснялся предел деления клеток. Было показано, что при каждом клеточном делении теломеры – концевые участки хромосом, укорачиваются и после достижения определенного числа делений клетка теряет свой пролиферативный потенциал и жизнеспособность. Обнаружено, что добавление пептида AEDG, о котором упоминалось ранее, в культуру легочных

фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломер в 2,4 раза [24]. Активация экспрессии гена сопровождается увеличением числа делений клеток на 42,5%, что демонстрирует преодоление предела клеточного деления Хейфлика [36].

Таким образом, в основе этих всех теорий лежат представления о том, что нарушение регуляторных и адаптационных механизмов и активация свободнорадикальных процессов играют принципиальную роль в механизмах старения. Нитратно-нитритный фон существования современного человека, эндогенные повреждающие факторы и воздействие токсических факторов окружающей среды, ведущие к нарушению сигнальных клеточных систем [4] и регуляторных механизмов [10] ускоряют процесс старения живых организмов. Мишенями повреждающего действия активных форм азота и кислорода могут быть мембраны клеток и субклеточных структур [9, 10], ненасыщенные жирные кислоты [9], белки и ферментные системы, ДНК, РНК [5, 6], сигнальные системы [4], а также другие системы, находящиеся на различных структурно-функциональных уровнях организма [16, 17]. Эти теории хорошо согласуются с концепциями о биоритмах и циклических процессах [1, 2, 9], участвующих в регуляции содержания активных форм азота и кислорода [4], которые нарушаются при старении организма. Изменение содержания активных форм азота и кислорода, нарушения в циклических регуляторных механизмах этих свободных радикалов, могут лежать не только в основе механизмов старения, но и различной патологии [3, 4, 9, 10].

Клетки кожи, как и другие клетки живого организма, подчиняются основополагающим принципам: принципу цикличности и голографическому принципу [9, 10]. Вследствие этого клетки кожи отражают основные механизмы старения всех клеток организма. Поскольку клетки кожи находятся на поверхности тела, исследование биохимических и физиологических механизмов их старения более доступно, чем других клеток. Благодаря этому исследование механизмов старения кожи можно использовать для того, чтобы подойти к решению общих проблем геронтологии, а от них к решению частных задач старения других клеток организма.

Старение кожи: современное состояние проблемы

Одними из первых проявлений процесса старения являются дегенеративные изменения в коже, которая, выполняя барьерную функцию, подвергается не только возрастным изменениям, но и испытывает локальный стресс, обусловленный повреждающими факторами внешней среды [14, 22].

Процесс старения кожи индивидуален и делится на типы, однако морфологические изменения кожи людей пожилого и старческого возраста сходны и характеризуется деструктивно- дегенеративными, атрофическими явлениями во всех структурах кожи: эпидермисе, дерме, сосудистом русле, чувствительном нервном аппарате и это: 1. гиперэластоз и деколлагенизация (истончение, потеря эластичности, сморщивание); 2. гипотония или атония мягких тканей (провисание, дряблость, пористость); 3. атрофия сальных и потовых желез - уменьшение секреции кожного сала (сухость, обезвоживание); 4. уменьшение объема основного вещества в коже; 5. ослабление связочного аппарата; 6. истощение подкожного жира в одних областях и гипертрофия в других (складки, грыжевые мешки, "вторые подбородки"); 7. снижение активности меланоцитов (замедление регенерации, способности к заживлению); 8. снижение иммунитета (появление новообразований: папиллом, невусов, бородавок); 9. проявления дерматогелиоза (морщины, желтый цвет, жесткость, тонкость, гипо- или гиперпигментация, старческое лентиго, телеангиэктазии, сенильная пурпура).

Геронтокосметология усиленно развивается в последние десятилетия: выделяются подразделы данной науки: клиническая геронтокосметология, аппаратная косметология, косметологическая гериатрия, экспериментальная геронтокосметология, социальная геронтокосметология. Косметологи предлагают многочисленные меры, направленные на стимулирование обменных процессов в коже [20, 32], однако в ряде случаев они недостаточно научно обоснованны, мало апробированы и не опираются на имеющиеся достижения современной науки. В то же время, успехи геронтологической косметологии, например, хирургические методы косметологической гериатрии, дающие омолаживающий эффект, создают благоприятные условия адаптации к старению, дают радость восприятия жизни, уверенность в себе. Особенно важны достижения хирургических методов косметологии для лиц творческих профессий и людей, ведущих активную жизнь в социуме. Все это свидетельствует об актуальности анализа современного состояния научных достижений и разработок в области геронтокосметологии и необходимости дальнейшего развития этой области знаний.

Аппаратная эстетическая косметология

На сегодняшний день в аппаратной эстетической медицине существует 4 базовых технологии, в основе которых лежат следующие физические явления: RF-технология (radio frequency) - высокочастотные электрические импульсы, совпадающие по частоте колебаний с радиоволной (1-10 МГц), IPL-технология (intense pulse light) - широкополосный импульсный свет (видимый спектр) в диапазоне длин волн 410 - 1400 нм, фракционные и сосудистые

лазеры - монохромный когерентный свет с длинами волн 532 - 10600 нм и ультразвуковая кавитация - ультразвук в диапазоне длин волн 30 - 40 кГц. Все четыре аппаратных технологии относятся к физиотерапии для нужд кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) и оказывают различные лечебные эффекты. Коррекция возрастных изменений кожи является комплексным процессом не может быть скорректирована с помощью одного метода. Для многомерного решения косметологических задач требуется сочетание этих технологий с целью достижения наилучших клинических результатов.

В связи с этим целью настоящего обзора является анализ данных о современных аппаратных технологиях в области эстетической медицины с точки зрения физиологии и молекулярной медицины. Научно-практический интерес представляет детальный анализ свойств каждого метода аппаратной эстетической медицины.

RF-технология является наиболее востребованной из перечисленных методик [28, 31, 50]. Этот метод способствует нехирургическому лифтингу и подтяжке покровных тканей, что невозможно при помощи ни одной другой из базовых технологий. Данный эффект связан со способностью к интенсивному прогреву ПЖК в пределах 65°C. Именно к такой температуре нужно стремиться, но немного ее не достигать, чтобы получить 5 эффектов улучшения качества кожи.

1. Мгновенный лифтинг – незамедлительное улучшение внешнего вида кожи за счет частичной денатурации белка. Это непродолжительный эффект (максимум на неделю), затем полуразрушенный коллаген будет расщеплен и выведен из организма.

2. Неколлагенизация, которая возможна только в результате курса процедур - увеличение синтеза собственного коллагена в 5 - 10 раз, что является залогом нехирургического лифтинга. В основе этого процесса лежит гормезис. Данный принцип широко эксплуатируется в современной медицине и дословно означает: «стимуляция собственных сил обновления несмертельными дозами стресса». Гормезис активирует защитный механизм асептического воспаления. При условии методичного точечного повреждения ткани (дозированного термолизиса), в зону повреждения мигрируют плюрипотентные клетки, фибробласты, продуцирующие коллаген, иммунокомпетентные клетки – лейкоциты, макрофаги, лимфоциты [25]. Все эти процессы способствуют улучшению тургора и внешнего вида кожи в течение длительного времени – до 1 года [29]. Необходимо подчеркнуть, что процесс повышения выработки коллагена занимает 2 месяца в соответствии с физиологическими темпами обновления всех слоев кожи и такой результат возможен только в результате курса процедур.

3. Разрушение локальных жировых отложений происходит в силу хрупкости клеточной мембраны. Этот эффект лежит в основе нехирургической подтяжки ткани: «плывущего» овала лица, «второго подбородка», грыжевых мешков вокруг глаз. Продукты распада жировых отложений должны быть своевременно выведены из организма, а это возможно за счет эффекта лимфодренажа.

4. Лимфодренаж. Параллельно улучшению кровообращения ткани в виду разогрева до высоких температур идет выведение жидкости, токсических веществ согласно барьерной функции лимфы. Проявлением этого действия на уровне ткани кожи является снижение ее пастозности и отечности. Эффект лимфодренажа суммируется с липолизом и составляет нехирургическую подтяжку за счет допустимого выраженного разогрева кожи и ПЖК.

Достоинством RF-технологии и залогом улучшения качества кожи является способность улучшать обмен веществ (ОВ) в покровных тканях. Усиление кровотока при высоких температурах приводит к ускорению всех ана- и катаболических процессов, улучшая метаболизм кожи и ПЖК.

IPL-технология является вторым физическим методом, направленным на устранение гиперпигментации кожи, купероза, телеангиэктазии, розацеа, акне, нежелательного роста волос на лице и теле, дряблости кожи, расширения кожных пор [18, 49]. Молекулярной мишенью действия широкополосного импульсного света видимого спектра служат хромофоры: гемоглобин (длина волны поглощения 510-690 нм, нежелательный симптом - купероз); меланин (длина волны поглощения 530-1400 нм, нежелательный симптом – гиперпигментация), порфирин (длина волны поглощения 410 - 1400 нм, нежелательный симптом – акне) [38]. Поглощение комплекса меланина с водой на длине волны 640-1400 нм используют в эпиляции, а для геропротекторного воздействия на кожу большое значение имеет поглощение в области длин волн 560-1400 нм.

Лазерные технологии служат для улучшения текстуры кожи (ее шлифовки) – нивелирования глубоких морщин, крупных пор, демодексных ходов, шрамов, рубцов, удаления новообразований, используются фракционные CO₂-лазеры с длиной волны излучения 10600 нм [44] и эрбиевые лазеры Er:YAG с длиной волны излучения 2940 нм. Если необходимо удалять трудновыводимые пигментные пятна, татуировки на лице и теле, то применяют неодимовый лазер Q-switch Nd:YAG, работающий на длинах волн 532/1064 нм. В случае крупных сосудистых разрастаний, телеангиэктазий используют другой тип неодимового лазера Long pulse Nd:YAG 1064/1320 нм, александритовые и другие лазеры.

Ультразвуковая кавитация способна разрушать ПЖК и расценивается как нехирургическая липосакция [47]. Эта технология применяется для достижения

антицеллюлитного эффекта, но имеет ограничения. При мощности до 100 Вт/см² ультразвук с частотой 30 - 40 кГц вызывает эффект акустической кавитации в жировых клетках. То есть под действием ультразвука происходит «вскипание» внутриклеточной жидкости - появление и схлопывание пузырьков газа [42, 66]. При их схлопывании внутри клеток наблюдается гидродинамический удар с выделением большого количества энергии (механической и тепловой), достаточного для эмульгирования жира и разрушения клеток. При этом в первую очередь повреждаются наиболее гипертрофированные жировые клетки. Высвободившиеся продукты распада из подкожно-жировой клетчатки попадают в лимфатическую (90%) и кровеносную (10%) систему [45]. Возникает необходимость в дополнительных лимфодренажных и лифтинговых мероприятиях, поэтому кавитация в качестве монотерапии не применяется. Ультразвуковая кавитация достаточной мощности обладает одинаковой разрушительной силой для хрупких мембран жировых и железистых клеток. Таким образом существуют области, где эту технологию нельзя применять без ущерба для здоровья пациента: голова, шея, грудная клетка, брюшная полость, скопления лимфатических узлов.

Перечисленные выше методы аппаратной косметологии (RF, IPL-технологии, лазерная медицина) нуждаются в аккордном дополнении инъекционными методиками. Например, лазеры эффективно применяются в коррекции статических морщин, тогда как динамические (мимические) морщины почти исключительно подвластны ботулиническому токсину; дефицит объема тканей нуждается в филлерах (этот рынок чрезвычайно богат предложениями). Существует своя ниша для нитевого сервиса и PRP-технологии (plasma rich plat). К пластической хирургии существуют строгие показания и качество кожи она не улучшает. По этой причине возрастает роль дохирургических методов. Но самый важный вывод, сделанный на основании многолетней и обширной косметологической практики, что увядание кожи есть следствие замедления темпов обмена веществ, изменений гормонального статуса, расходования потенциала деления клетки. Так как человеческий организм есть единая целостная система, а старение - физиологический процесс, затрагивающий весь организм, локальное омоложение кожи не представляется возможным. В косметологические омолаживающие программы органично вплетается забота о здоровье и долголетию при помощи геропротекторных пептидов и ведения здорового образа жизни.

Применение пептидных биорегуляторов для коррекции старения кожи: клинические данные и молекулярно-клеточные механизмы

Известно, что старение кожи является лишь одним из проявлений старения организма в целом, связанного, прежде всего с возрастной инволюцией нейроиммуноэндокринной

системы и преобладанием процессов клеточного апоптоза над пролиферацией. Возрастные изменения кожи непосредственно связаны с дермальными фибробластами. Возрастная дегенерация фибробластов (повышение их ригидности, гипертрофия клеток, снижение их функциональной активности) приводит к нарушению контакта клеток с коллагеном межклеточного матрикса, что приводит к снижению вязкоэластических свойств коллагена кожи [40]. В настоящее время выделяют 2 типа старения кожи: фотостарение (внешний тип) и хроностарение (внутренний тип). При хроностарении наблюдается гипотрофия фибробластов, ассоциированная со снижением содержания гиалуроновой кислоты, которая регистрируется в возрасте 35-40 лет [39, 40]. Кроме того, могут наблюдаться нарушения микроциркуляции в дерме эпидермисе. При фотостарении происходит утолщение рогового слоя кожи. Общим механизмом для внешнего и внутреннего типа старения кожи является снижение функциональной активности фибробластов, выражающееся в нарушении синтеза коллагена [39, 41, 46]. В связи с этим важной задачей современной косметологии и молекулярной медицины является поиск веществ, способных восстанавливать функциональную активность фибробластов кожи [40]. В качестве геропротекторов в основном используются различные группы антиоксидантов (витамины, микроэлементы, биофлавоноиды) [27, 30, 41, 48], но ограниченные возможности воздействия на организм препаратов этой группы диктуют необходимость поиска более физиологичных воздействий с целью коррекции возрастных изменений организма. В связи с этим изучение коротких пептидов в качестве средств, корректирующих возрастные изменения в организме, является одним из ведущих направлений современной молекулярной геронтологии [8]. Физиологическая стимуляция стареющего организма пептидными биорегуляторами способствует восстановлению функциональных различных органов и тканей [8]. В основе молекулярного механизма действия коротких пептидов лежит их способность эпигенетически регулировать экспрессию генов, синтез белков и активировать пролиферацию и дифференцировку клеток [39]. Таким образом, использование коротких пептидов в эстетической медицине с целью профилактики возрастных изменений организма может способствовать торможению дегенеративных изменений в коже. Установлено, что полипептидный комплекс эпифиза и короткие синтетические пептиды (KE, AEDG, EDR) способствуют замедлению процесса старения клеток кожи. В основе их действия лежат молекулярные механизмы, связанные с эпигенетической регуляцией экспрессии генов и синтеза белков.

Известно, что процессы репарации клеток и тканей представляют собой единую цепь внутриклеточных и межклеточных коммуникационных процессов, в регуляции которых

ключевую роль играют многочисленные сигнальные молекулы, осуществляющие нейроиммуноэндокринные взаимоотношения в различных тканях, в том числе и коже [8, 27]. В последние годы была установлена определяющая роль пептидергической регуляции в компенсаторно-приспособительных и адаптационных процессах, протекающих в организме [37]. В экспериментах на культурах клеток фибробластов кожи человека при их старении *in vitro* были получены следующие данные. Под действием пептидов AEDG и KE экспрессия пролиферотропного протеина Ki-67 [43] в культурах кожи «старых» фибробластов возрастала соответственно на 27% и 35% относительно контроля. Пептидный комплекс эпифиза повышал экспрессию Ki67 на 47%. Пептиды AEDG, KE и пептидный комплекс эпифиза снижали уровень экспрессии проапоптозного белка Caspase-9 [41] в фибробластах кожи соответственно на 55, 29 и 57% по сравнению с контролем. Экспрессия белка теплового шока HSP-90 [21] в культуре фибробластов кожи возрастала под влиянием пептидов AEDG, KE и пептидного комплекса эпифиза на 28, 19% и 27% соответственно. Полученные данные свидетельствуют, что оба коротких дипептида и полипептидный комплекс эпифиза повышают функциональную активность фибробластов кожи в культуре клеток. В основе молекулярного механизма действия этих биологически активных веществ лежит их способность стимулировать процессы клеточного обновления и повышать активность антиоксидантной системы клетки, снижающиеся при старении фибробластов кожи.

В другом исследовании оценивали эффективность применения кремов на основе пептидов AEDG и EDR при возрастных изменениях кожи у женщин старшего возраста [7]. В обследовании принимали участие 70 женщин в возрасте 55-65 лет, которые были разделены на 3 группы: 1 – контроль (использование кремов, не содержащих короткие пептиды), 2 - использование крема, того же состава, что и в контрольной группе, с добавлением пептида AEDG (в течение 6 мес 2 раза в день), 3 - использование крема, того же состава, что и в контрольной группе, с добавлением пептида EDR. Корнеометрию (оценку влагосодержания поверхностных слоев кожи) проводили на приборе CORNEOMETR CM 825 (СК electronic GmbH, Germany) для области щек и шеи.

После применения крема, в состав которого входил пептид AEDG, было отмечено увеличение влагосодержания в поверхностных слоях кожи по сравнению с контролем: в области шеи – на 35,7%, в области щек – на 20,5%. Визуально у 91% пациенток после применения пептида AEDG выявлено уменьшение четкости рельефа морщин в области шеи. Применение крема, содержащего пептид EDR, также оказывало положительный эффект на кожные покровы. После применения крема, в состав которого входил пептид EDR, выявлено

повышение влагосодержания в поверхностных слоях кожи по сравнению с контролем: в области шеи – на 30,3%, в области щек – на 22,6%. Визуально у 90% пациенток после применения пептида EDR выявлено уменьшение четкости рельефа морщин в области шеи. Таким образом, пептид AEDG, стимулирующий функциональную активность нейроиммуноэндокринной системы, и пептид EDR, обладающий вазопротекторной активностью, повышали функциональную активность клеток кожи у женщин старшего возраста.

Пептидные биорегуляторы способствуют улучшению физиологических механизмов поддержания функциональной активности клеток кожи в эксперименте и в клинике при полном отсутствии аллергических реакций, индивидуальной непереносимости, побочных и дозозависимого эффектов [23].

Опыт сочетанного применения методов аппаратной косметологии и пептидных биорегуляторов

Приведенные данные свидетельствуют, что методы аппаратной косметологии, оказывающие физиологическое стимулирующее действие на кожу в сочетании с пептидными регуляторами, замедляющими темпы клеточного старения фибробластов кожи, и могут оказаться наиболее эффективными и позволят открыть новые перспективы для дальнейшего развития научно обоснованных методов молекулярной медицины в косметологии.

В этом разделе обзора представлены и обобщены результаты нашего многолетнего практического опыта работы в рамках программы: "Многомерное решение косметологических задач для достижения наилучшего клинического результата у лиц разного возраста". Несмотря на неодинаковую способность к восстановлению в различных возрастных группах, разные типы кожи и связанные с ними признаки старения, существуют общие принципы лечения с учетом сходных потребностей кожи при ее возрастной инволюции. Отличия касаются объема процедур, продолжительности, периодичности курсов и выраженности результата. Однако эффект наблюдается во всех возрастных группах, включая лица пожилого возраста (60 – 74 года). Важен комплексный и курсовой подход. В разработке протоколов процедур мы опирались на общность потребностей различных типов старения кожи, среди которых можно выделить:

1. «подтяжка плывущего овала лица»;
2. устранение или профилактика развития «второго подбородка», грыжевых мешков вокруг глаз;

3. улучшение лимфодренажа (устранение пастозности, отечности) и детоксикация кожи;
4. лифтинг (разглаживание морщин, повышение упругости и эластичности кожи за счет стимуляции неоколлагенеза);
5. улучшение тургора кожи за счет ускорения клеточного метаболизма;
6. устранение купероза, гиперпигментации, избавление от доброкачественных новообразований;
7. восполнение дефицита объема тканей;
8. избавление от морщин, заломов, складок;
9. восстановление структуры и физиологических функций кожи;
10. усиление иммунных функций кожи.

Всем возрастным категориям от 35 - 75 лет нами предлагается в качестве "высокого старта" комплекс из 2 неинвазивных аппаратных технологий: RF, IPL и низкомолекулярной косметики для безигольной мезотерапии в качестве основы. Лечение по этой схеме позволяет осуществить физиотерапию и мезотерапию пептидными биорегуляторами. RF-технология способствует нехирургическому лифтингу, подтяжке и улучшению качества кожи. IPL-технология усиливает эффект лифтинга, способствует сужению пор, устранению купероза и гиперпигментации, нежелательных волос и акне.

Наш 8 летний практический опыт свидетельствует, что важнейшим для достижения положительного клинического эффекта являются определенные физические параметры применяемой аппаратуры. Для RF – технологии ключевыми являются следующие моменты:

1. Биполярность - уменьшает глубину разогрева тканей, исключает "блуждание" электрической волны по телу, ограничиваясь кожей и ПЖК.
2. Оптимальная частота колебаний электрической волны составляет 5 МГц, что определяет разогрев ткани на глубину 7 - 8 мм и охватывает только кожу и ПЖК;
3. Высокая мощность (от 50 - 100 Вт/см²), обеспечивающая разогрев ткани в пределах 65°C и максимальную эффективность лечения;
4. Система эпидермального охлаждения, допускающая разогрев ткани на заданной глубине до максимальных температур, исключая ожог поверхности кожи и болевые ощущения. Это служит основой для обеспечения комфортности процедуры и возможности получать курсовое лечение, так как необходимо не менее 5 процедур, чтобы рассчитывать на выраженный и пролонгированный эффект;

5. Таймерная система учета применения энергии. Возрастает рентабельность лечения и возникает возможность более эффективного локального воздействия на различные участки лица и тела;

6. Контролируемые с сенсорного экрана глубина разогрева ткани, степень охлаждения и уровень энергии обеспечивают безопасность, эффективность и комфортность процедур. Машина с такими техническими характеристиками не имеет ограничений по сезону, фототипу кожи и идеально подходит для комплексных и курсовых задач.

Протокол процедуры:

1. 10 мин воздействия в периорбитальной области; 40% - уровень энергии (разогрев до 45°C); глубина разогрева - уровень ПЖК, так мы боремся или создаем профилактику грыжевых мешков вокруг глаз. Важно отметить, что при частоте колебаний в 5 МГц хорошо прогревается и кожа и ПЖК, следовательно, будет наблюдаться разглаживание морщин вокруг глаз; степень охлаждения максимальная;

2. 20 мин - лицо, овал и подбородочная область - там, где нужна "подтяжка" ткани в связи со старением и подверженностью гравитационному провисанию; уровень энергии 80% (разогрев от 50 - 60°C); степень охлаждения 2 из 3 возможных; глубина разогрева максимальная - уровень ПЖК, иначе подтяжки не произойдет.

Далее в одной процедуре последовательно применяется вторая технология - IPL. Для того, чтобы эксплуатировать одновременно 2 метода, в основе которых лежит дозированный термолизис, важно не допустить болевых ощущений, ожога и полностью исключить побочные эффекты. Уникальность этого аппарата состоит в сочетании системы охлаждения поверхности кожи "subzero" до - 5°C, что само по себе создает анестезирующий эффект и системы «Мультиимпульс», когда эффективная энергия воздействия дробится на подимпульсы (от 2 до 6). Таким образом, периоды воздействия энергии чередуются с периодами терморелаксации. В результате исключается ожог кожи и формирование побочных эффектов. При этом, осуществляя все 6 подимпульсов, аппарат учитывает их как один, что экономит ресурс ксеноновой лампы, обеспечивающей вспышку (резервная способность составляет 40000 импульсов) и ложится в основу рентабельности технологии и пригодности для курсового и комплексного лечения кожи. Эффективность и безопасность этой конструкции дополняют сапфировые светофильтры. Сапфир отличается большей жаропрочностью и выигрышными оптическими свойствами. Точная фильтрация определенной длины световой волны позволяет не перегревать кожу. Таким образом, в процедуре, просто переставляя различные светофильтры, можно решать сразу несколько задач: лечение купероза, акне, гиперпигментации, фотоомоложение, фотоэпиляция. То есть

доступным становится максимально широкий спектр лечения, причем с гарантией эффективности. Аппарат развивает мощность тепловой энергии до 50 Дж/см². Параметры процедуры зависят исключительно от фототипа кожи и индивидуальной чувствительности пациента. Различают 3 уровня энергии и 2 режима работы: моно- и мультиимпульсный. Для мультиимпульсного режима задаются 3 дополнительных параметра, от которых зависит уровень энергии разогрева кожи: количество подимпульсов, длительность подимпульса и время терморелаксации между подимпульсами (это также увеличивает комфортность). У IPL-технологии такой конфигурации нет ограничений по сезону и фототипу кожи.

Протокол процедуры для I, II фототипов кожи по Фитцпатрику. Выбрать 2-ой уровень энергии, 5 подимпульсов длительностью 1мс и временем терморелаксации 30 мс. При этом эффективная энергия для I,II фототипов кожи составляет 24,4 Дж/см²; для III,IV фототипов - 19 - 21 Дж/см². Расход импульсов, которых должно хватить на все лицо, шею и декольте, включая решение дополнительных задач при помощи различных светофильтров, составляет около 300 и зависит от размера фильтра (обычно 0,8 x 4,0 см). На курс достаточно 5 процедур. Исключение составляет лечение акне. Здесь большее количество процедур и ниже уровни энергии.

Отдельно необходимо сказать о космецевтических средствах, которые используют в качестве основы для непрерывного скольжения в RF-технологии или охлаждения в IPL-технологии. Часто с этой целью применяют простые элко- или охлаждающие гели. Однако в основе RF-технологии лежит электрический ток, следовательно, она дает возможность ионофореза в поверхностные слои дермы. Для использования этого эффекта хорошо подходит профессиональная низкомолекулярная космецевтика, в том числе на основе биосинтезированных гиалуроновой кислоты, коллагена и других биологически активных веществ. Из компонентов создаются коктейли с учетом потребностей кожи и ее возрастных особенностей каждого пациента. Для восстановления структуры и функции кожи в коктейль могут быть добавлены различные короткие пептиды в растворе или в кремах, которые также имеют наноразмеры, способны проникать через цитоплазматическую мембрану в ядро и ядрышко клеток кожи и регулировать экспрессию генов, повышающих пролиферативную способность клеток и снижающих выраженность апоптоза в них. Антиапоптотическое действие коротких пептидов имеет важное значение в комплексном применении с методами аппаратной косметологии, поскольку все технологии, основанные на дозированном термолизисе, индуцируют апоптоз.

Протокол процедуры:

1. очищение;

2. трехэтапная эксфолиация: механическая, аппаратная ультразвуковая, легкий поверхностный химический пилинг с альфагидроксикислотами (АНА). Пилинг носит лечебный характер как сам по себе, так и готовит кожу к наиболее полному усвоению лечебных препаратов;

3. RF-терапия (30 мин) и IPL-технология (300 импульсов);

4. скульптурный массаж;

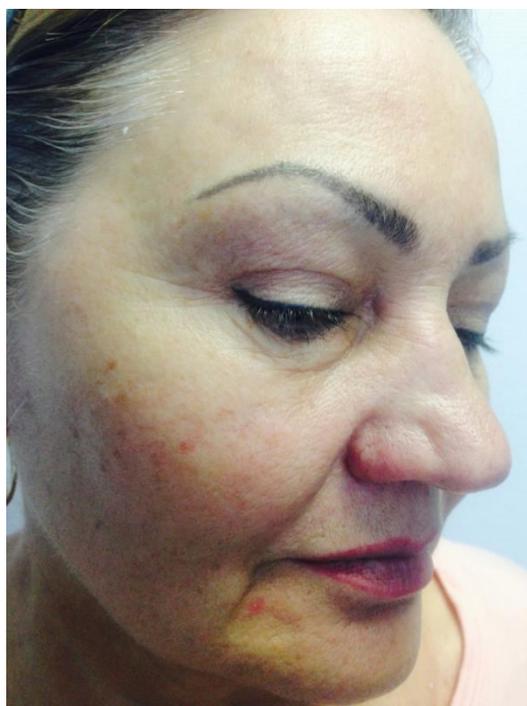
5. альгинатная маска;

6. тонизация, финишные космецевтические и солнцезащитные препараты

Пример эффективности проведения такого комплекса процедур представлен на рисунке 1.

Такого комплекса процедур достаточно на 1 год, но желательно проходить поддерживающие процедуры 1 раз в месяц. Пациенты, как правило, охотно придерживаются этого графика. Таким образом, происходит полноценное комплексное лечение в комфортных условиях, в соответствии с физиологией кожи и организма в целом.

А



Б

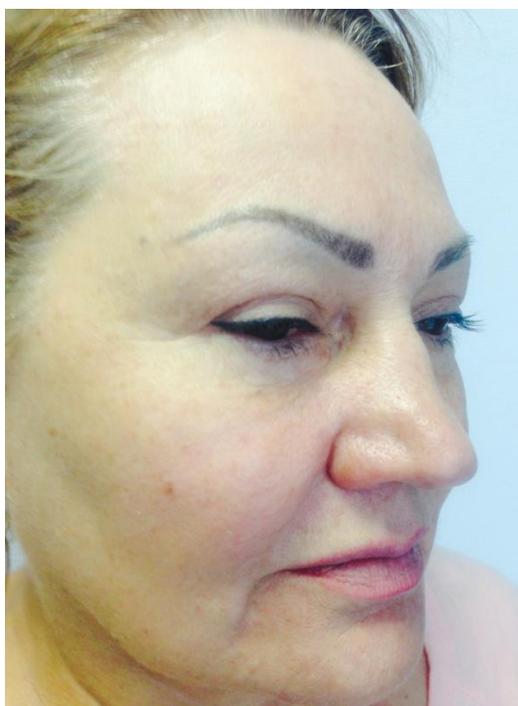


Рис. 1. Пациентка А., 55 лет. А – до проведения косметологических процедур, Б – после проведения косметологических процедур. Хорошо заметно уменьшение выраженности

носогубной складки, снижение яркости пигментных пятен, после процедур более четко обрисован овал лица.

Заключение

Представленные в обзоре сведения показывают, что в настоящее время косметология является высоковостребованной, быстроразвивающейся областью медицины, опирающейся на знания современных теорий старения и находящейся в поиске путей замедления возрастной инволюции организма. Перспективы и поиск новых подходов к современной косметологии обусловлены развитием различных областей науки: фундаментальной геронтологии (исследования процессов старения кожи и организма в целом), нейроиммуноэндокринологии (физиологические механизмы поддержания иммунологической защиты и гормонального статуса клеток кожи), биофизики (физические аппаратные методы воздействия на кожу), молекулярной биологии и медицины (применение низкомолекулярных биологически активных веществ, в том числе коротких пептидов). Только на основании обобщения знаний, накопленных всеми этими отраслями науки, возможно создание новых комплексных подходов к физиологическому и безопасному восстановлению функционального и визуального состояния кожи. Несомненно, приведенные в обзоре сведения не могут охватить всех аспектов геронтокосметологии, однако данный обзор ставит своей целью показать лишь вектор развития этой социально значимой отрасли медицины.

Список литературы

1. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения. СПб. Изд-во Н-Л. 2015. 384 с.
2. Голубев А.Г. Понимание старения // Успехи геронтологии. 2004. Вып.15. С. 133-138.
3. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Салыкина М.А. и др. // Нейроиммунология. 2010. Т.8. №1-2. С. 34-40.
4. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В. и др. // Успехи физиологических наук. 2015. Т.46, №4. С. 46-58.
5. Есипов Д.С., Есипова О.В., Зиневич Т.В. и др. // Вестник МИТХТ. 2012. Т.7. № 1. С. 59-63.
6. Есипов Д.С., Сидоренко Е.В., Есипова О.В. и др. // Вестник МИТХТ. 2010. Т.5. №3. С.69-74.
7. Орлова О.А., Линькова Н.С., Трофимова С.В. Перспективы применения полипептидного комплекса в косметологии у женщин разного возраста // Сб. матер.

- конференции «Актуальные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике», Киев, 2014. С. 63-64.
8. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 3-е изд. М.: Шико. 2014. 752 с.
 9. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н. и др. // Успехи физиологических наук. 2012. Т.43. № 4. С. 73–93.
 10. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Охотин В.Е. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014. Т.114. №8. Материалы Конгресса. С.55-56.
 11. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. Морфофункциональные и молекулярные основы старения эпифиза // Физиология человека. 2012. Т. 38, № 1. С. 119-127.
 12. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Кветной И.М. и др. // Бюлл. эксп. биол. мед. 2012. Т. 153, №2. С. 223-226.
 13. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Трофимов А.В. и др. // Успехи современной биологии. 2011. Т. 131, № 2. С. 115-121.
 14. Хавинсон В.Х., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы в коррекции возрастных изменений// Эстетическая медицина 2010. Т.9. №4. С. 23-27.
 15. Чайковская Е., Губанова Е. Фотостарение и биологическое старение кожи. М.: Нувель Эстетик — «Алмаз-пресс». 2003. № 4. С. 44—50.
 16. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. // Морфологические ведомости. 2012. №3. С.6-11.
 17. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. // Морфологические ведомости. 2014. №1. С.6-20.
 18. Adhoute H., Hamidou Z., Humbert P. et al. // J Cosmet Dermatol. 2010. Vol. 9, N 4. P. 287-290.
 19. Ahlert G. Biogerontology: status and current developments // J Gerontol Geriatr. 1999. Vol. 32, N 2. P. 112-123.
 20. Akhalaya M.Y., Maksimov G.V., Rubin A.B. et al. // Ageing Res Rev. 2014. P. 16C:1-11.
 21. Al-Khalaf H.H., Aboussekhra A. Survivin expression increases during aging and enhances the resistance of aged human fibroblasts to genotoxic stress// Age (Dordr). 2013. Vol. 35, N 3. P. 549-562.
 22. Amaro-Ortiz A., Yan B., D'Orazio J.A. Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation// Molecules. 2014 Vol. 19, N 5. P. 6202-6219.

23. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects// Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139-149.
24. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Small Peptide-associated Modulation of Aging and Longevity // Modulating Aging and Longevity. - Kluwer Academic Publishers (Printed in Great Britain). - Suresh I.S. Rattan (ed.). 2003. P. 279-301.
25. Belenky I., Margulis A., Elman M. et al. // Adv Ther. 2012. Vol. 29, N 3. P. 249-266.
26. Brown S.A., Greenbaum L., Shtukmaster S. et al. // Plast Reconstr Surg. 2009. Vol. 124, N 1. P. 92-101.
27. Chalisova N.I., Lopatina N.G., Kamishev N.G. et al. // Cell Technologies in Biology and Medicine. 2012. N.2. P. 569-572
28. Divaris M., Blugerman G., Paul M.D. Face expressive lifting (FEL): an original surgical concept combined with bipolar radiofrequency// Eur J Plast Surg. 2014. Vol. 37. P. 69-76.
29. Elman M., Harth Y. Novel multi-source phase-controlled radiofrequency technology for non-ablative and micro-ablative treatment of wrinkles, lax skin and acne scars// Laser Ther. 2011. Vol. 20, N 2. P. 139-144.
30. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin // Microvasc Res. 2012. Vol. 84, N 1. P. 86-93.
31. Gold M.H., Adelglass J. Evaluation of safety and efficacy of the TriFractional RF technology for treatment of facial wrinkles// J Cosmet Laser Ther. 2014. Vol. 16, N 1. P. 2-7.
32. Gontijo Guerra S., Vasiliadis H.M., Préville M. et al. // J Cutan Med Surg. 2014. Vol. 18. P. 1-9.
33. Hubbard B.A., Unger J.G., Rohrich R.J. Reversal of skin aging with topical retinoids// Plast Reconstr Surg. 2014. Vol. 133, N 4. P. 481e-490e.
34. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Mechanisms Underlying Geroprotective Effects of Peptides. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002. Vol. 133, № 1. P. 1-5.
35. Khavinson V.Kh., Soloviev A.Yu., Tarnovskaya S.I. et al. // Biology Bulletin Reviews. 2013. Vol. 3, N.6. P. 451-455.
36. Li Y.H., Wu Y., Chen J.Z. et al. // Dermatol Surg. 2008. Vol. 34, N 11. P. 1459-1464.
37. Lorencini M., Brohem C.A., Dieamant G.C. et al. // Ageing Res Rev. 2014. P. S1568-1637.
38. Lubkowska B., Grobelna B., Maćkiewicz Z. Synthesis of α -collagen fragments and research of their influence on the degree of hydration of a model of epidermis // Postepy Dermatol Alergol. 2013. Vol. 30, N 1. P. 6-12.

39. Makpol S., Abdul Rahim N., Hui C.K. et al. // *Oxid Med Cell Longev.* 2012. P. 785743.
40. Miller D.L. Overview of experimental studies of biological effects of medical ultrasound caused by gas body activation and inertial cavitation// *Prog Biophys Mol Biol.* 2007. Vol. 93, N 1-3. P. 314-330.
41. Orringer J.S., Hammerberg C., Hamilton T. et al. // *Arch Dermatol.* 2008. Vol. 144, N 10. P. 1296-1302.
42. Pai G.S., Bhat P.S., Mallya H. et al. // *J Cosmet Laser Ther.* 2011. Vol. 13, N 4. P. 134-137.
43. Palumbo P., Cinque B., Miconi G. et al. // *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011. Vol. 24, N 2. P. 411-422.
44. Pratsinis H., Armatas A., Dimozi A. et al. // *Wound Repair Regen.* 2013. Vol. 21, N 6. P. 842-851.
45. Prignano F., Ricceri F., Bonan P. et al. // *J Cosmet Laser Ther.* 2012. Vol. 14, N 6. P. 267-271.
46. Ratz-Lyko A., Arct J., Pytkowska K. Methods for evaluation of cosmetic antioxidant capacity// *Skin Res Technol.* 2012. Vol. 18, N 4. P. 421-430.
47. Raulin C., Greve B., Grema H. IPL technology: a review// *Lasers Surg Med.* 2003. Vol. 32, N 2. P. 78-87.
48. Roussy G., Willmann B. Look at European RF industrial applications// *J Microw Power Electromagn Energy.* 2001. Vol. 36, N 4. P. 251-256.

The list of references

1. Golubev A.G. *Biologija prodolzhitel'nosti zhizni i starenija.* SPB.: N-L., 2009.
2. Golubev A.G. Ponimanie starenija // *Uspehi gerontologii*, 2004, no. 15, pp. 133-138.
3. Granstrem O.K., Sorokina E.G., Salykina M.A. i dr. // *Nejroimmunologija*, 2010, no. 1-2, pp. 34-40.
4. Gusakova S.V., Kovalev I.V., Smaglij L.V. i dr. // *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, 2015, no. 4, pp. 46-58.
5. Esipov D.S., Esipova O.V., Zinevich T.V. i dr. // *Vestnik MITHT*, 2012, no. 1, pp. 59-63.
6. Esipov D.S., Sidorenko E.V., Esipova O.V. i dr. // *Vestnik MITHT*, 2010, no. 3, pp. 69-74.

7. Orlova O.A., Lin'kova N.S., Trofimova S.V. Perspektivy primeneniya polipeptidnogo kompleksa v kosmetologii u zhenshhin raznogo vozrasta// Sb. mater. konferencii «Aktual'nye aspekty gerontologii i geriatrii: ot teorii k praktike», Kiev, 2014, pp. 63-64.
8. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M. Rukovodstvo po nejroimmunojendokrinologii. 3-e izd. M.: Shiko. 2014. 752 p.
9. Reutov V.P., Sorokina E.G., Shvaley V.N. i dr. // Uspehi fiziologicheskikh nauk, 2012, no. 4, pp. 73–93.
10. Reutov V.P., Sorokina E.G., Shvaley V.N., Ohotin V.E. // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova, 2014, no. 8. Materialy Kongressa. pp. 55-56.
11. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S. Morfofunkcional'nye i molekulyarnye osnovy starenija jepifiza // Fiziologija cheloveka, 2012, no. 1, pp. 119-127.
12. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Kvetnoj I.M. i dr. // Bjull. jeksp. biol. med, 2012, no. 2., pp. 223-226.
13. Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Trofimov A.V. i dr. // Uspehi sovremennoj biologii, 2011, no. 2, pp. 115-121.
14. Khavinson V.Kh., Ryzhak G.A. Peptidnye bioreguljatory v korrekcii vozrastnykh izmenenij// Jesteticheskaja medicina, 2010, no. 4, pp. 23-27.
15. Chajkovskaja E., Gubanova E. Fotostarenie i biologicheskoe starenie kozhi. M.: Nuvel' Jestetik — «Almaz-press», 2003, no. 4, pp. 44—50.
16. Shvaley V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. i dr. // Morfologicheskie vedomosti, 2012, no. 3, pp. 6-11.
17. Shvaley V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. i dr. // Morfologicheskie vedomosti, 2014, no. 1, pp. 6-20.

