

Пептидная биорегуляция как новый подход к липолитической коррекции

МАКСИМ ЖУРАВЕЛЬ,
дерматовенеролог, косметолог,
тренер Института красоты FIJIE
ЗАРЕМА ГАЗИТАЕВА,
пластический хирург, гериатр,
руководитель УМЦ Института
красоты FIJIE
Москва

В эстетической медицине биомиметические пептиды открывают новые горизонты, в том числе в решении проблем локальных жировых отложений. На каких свойствах пептидов базируется их применение как липолитиков? Как пептиды взаимодействуют с жировой тканью? Насколько безопасно их субдермальное введение?



Принцип научной новизны основан на понимании первичности внедренного в практику метода, основанного на вновь открытом явлении. Теперь экстраполируем этот принцип на тенденции и веяния в об-

ласти нехирургического липолиза и методов, с ним ассоциированных. Насыщенность рынка технологиями коррекции локальных жировых отложений и целлюлита очевидна. Однако его анализ позволяет сделать

вывод о том, что в современной индустрии значимых нововведений не так уж и много. Львиная их доля приходится на аппаратные технологии. Часть препаратов и методов становится классикой и существует на про-

тяжении многих лет. Но, согласно принципу научной новизны, они постепенно уходят в тень, их актуальность снижается. На смену им приходят новые наукоемкие методы.

Последней актуальной тенденцией в развитии терапевтических липолитических методов стало активное внедрение в практику эстетической медицины пептидной биорегуляции, которую можно отнести к новому наукоемкому направлению. Основу пептидной биорегуляции еще в СССР заложили акад. В.Х. Хавинсон и проф. В.Г. Морозов. В косметологии пептиды начали применять относительно недавно. Одним из первых был аргирелин — пептид с ботулоподобным действием, разглаживающий мелкие морщины. Сегодня уже используются препараты, содержащие многокомпонентные пептидные комплексы.

Перспективность использования пептидов подтверждена имеющимся опытом пептидной терапии — главным образом для

лечения внутренних болезней. Исследования в рамках доказательной медицины продолжаются.

Отличительные характеристики биомиметических пептидов

По методу получения выделяют пептиды животного происхождения и синтетические.

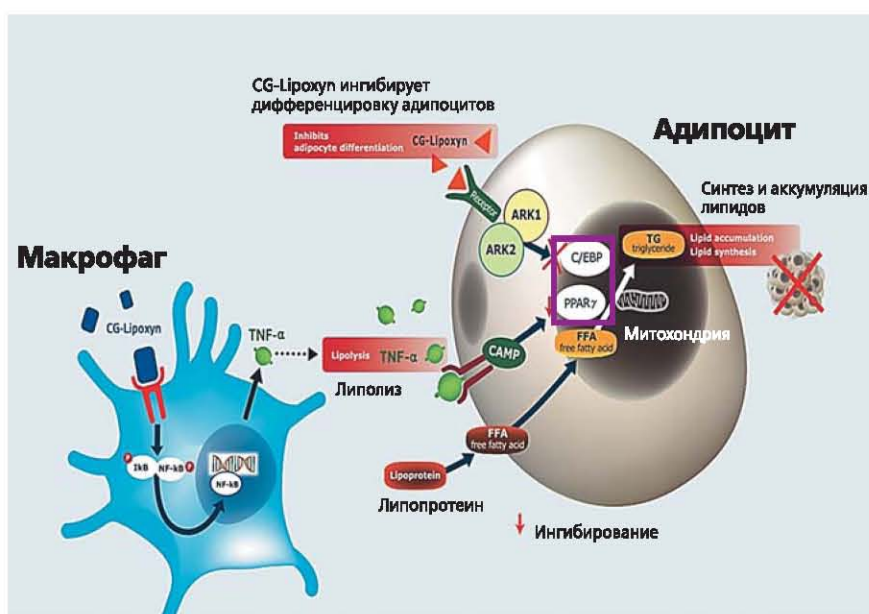
плюс, однако и минус велик: сопутствующие белковые фракции, присутствующие в их составе, часто дают негативные реакции. Синтетические пептиды получают либо путем биосинтеза белками клеток бактерии *Escherichia coli*, либо применением твердофазного синтеза. Их разнообразностью являются биомиметические пептиды, структурно схожие с нативными регуляторны-



Благодаря низкой молекулярной массе биомиметических пептидов появляется возможность их «упаковки» в транспортные липосомальные структуры, по размеру тождественные стенкам клеток макроорганизма. Это значительно повышает возможности проникновения пептидов в кожу без участия молекул-энхансеров. С помощью иммунофлуоресценции доказано, что нагруженные пептидами липосомы успешно доходят до «адреса» — глубоких слоев кожи, вплоть до гиподермы.

Производство первых гораздо дешевле — в этом несомненный

ми молекулами факторов роста, пептидов, но таковыми не являющиеся в полной мере.



Основной мишенью липолитических пептидов являются рецепторы PPARγ и C/EBP-α. Действуя на ядерные рецепторы, пептидные комплексы существенно тормозят дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки.

К отличительным свойствам последних относятся многокомпонентность, тканеспецифичность, универсальность, высокий профиль безопасности, отсутствие иммуногенности, гипоаллергенность, гарантированное отсутствие в препарате всех видов инфекционных агентов (ввиду биосинтетического пути получения пептидов), возможность совмещать пептидный липолиз с любыми другими методиками и приемом лекарственных средств. Пептидные препараты не требуют изменений рациона питания и отказа от алкоголя.

Один из самых важных принципов пептидной терапии — универсальность. Так, например, пептидные липолитики показа-



а **б**
Пациентка Е.: а — до, б — после проведения курса пептидного липолиза.

ны к применению в любых зонах лица и тела, они не вызывают осложнений, обычно сопровождающих введение иных липолитиков, например солей желчных кислот — дезоксихолат натрия.

Что такое биомиметика? В целом это понятие подразумевает под-

ражание процессам, происходящим в биологических системах. Биомиметические пептиды — новое направление в пептидной биорегуляции. Их ценность и отличие от схожих по действию синтетических пептидов заключается в низкой молекулярной массе — в десятки раз ниже классических синтетичес-

ких и нативных пептидов. Биомиметический пептид структурно подобен и тем, и другим, пространственно повторяя их активный центр, непосредственно взаимодействующий с рецептором клетки. Таким образом, он воспроизводит лишь активную часть нативного пептида, его введение обходится без внесения в организм всей массы регуляторной белковой молекулы. Следствием этого является снижение риска любых непредвиденных побочных эффектов. Благодаря низкой молекулярной массе биомиметических пептидов появляется технологическая возможность их «упаковки» в транспортные трансдермальные липосомальные структуры, по размеру тождественные стенкам клеток макроорганизма. Это значительно повышает возможности проникновения пептидов в кожу без участия молекул-энхансеров. С помощью иммунофлюоресценции доказано, что нагружен-

Таблица. Сравнение липолитических препаратов по эффектам действия

Препарат	Метилксантины	Фосфатидилхолин	Дезоксикхолат натрия	Пептидный липолитик
Ожидаемые эффекты	Липолиз, мочегонный, дренажный эффекты	Липолиз	Выраженный липолиз в зоне введения	Выраженный липолиз в зоне введения, лифтинг-эффект
Побочные эффекты	Кардиотоксический, мочегонный эффекты, стимуляция/угнетение ЦНС, привыкание, синдром отмены	Аллергия на компоненты сои, склероз в месте введения, некроз, офтальмологические осложнения (в некоторых случаях склероз тканей орбиты)	Развитие воспалительной реакции с возможными клиническими составляющими — эритемой, отеком, гематомой, зудом и болевыми реакциями	Незначительная болезненность во время введения, петехии
Зона введения	Локальные жировые отложения на теле	Локальные жировые отложения на теле, субментальная область, область 7-го шейного позвонка (климактерический горбик)	Локальные жировые отложения на теле, субментальная область, область 7-го шейного позвонка (климактерический горбик)	Любые зоны тела и лица, кроме грыжи нижнего века (используется специальный препарат в виде маски)

ные пептидами липосомы успешно доходят до «адреса» — глубоких слоев кожи, вплоть до гиподермы.

ные коктейли для решения самых разных проблем, в частности мягкие липолитики для коррекции грыж нижнего века. От-



Особенность действия всех липолитических препаратов — высвобождение свободных жирных кислот в кровяное русло, что требует дополнительных мер защиты сосудов (профилактики атеросклероза). В течение недели после процедуры пептиды вызывают лавинообразное нарастание концентрации этих кислот в крови с пиком к 3–4-му дню. Поэтому сразу после введения липолитиков пациенту следует принимать БАД, нивелирующие этот эффект и тем самым повышающие эффективность процедуры.

При введении биомиметических пептидов в классические косметические рецептуры отмечают гораздо более высокие показатели эффективности последних. Стабильность нового класса пептидов превышает таковую нативных пептидов, позволяет длительно хранить препараты и вводить их с помощью аппаратных методов, прежде всего с помощью фонофореза, электрофореза, электропорации, RF и др. Это свойство послужило причиной создания пептидных средств для аппаратной косметологии, предназначенных пациентам, не расположенным к инъекционным процедурам. Аппаратное введение пептидов прекрасно сочетается с процедурами ухода за кожей лица тела.

Тканеспецифичность, или таргетность биомиметических пептидов лишает этот класс веществ системного действия, а значит, можно составлять рецептуры, трошные строго к определенному органу или ткани.

Трошность — важное свойство пептидной биорегуляции, которое позволяет создавать пептид-

метим, что других средств, совмещающих в себе эффективность и безопасность, для работы в этой деликатной зоне пока нет.

Для коррекции кожи вокруг глаз разработана новая маска на основе классических растительных компонентов и биомиметических пептидов. Используется она курсом из 10 процедур, по 2 раза в неделю: результат сопоставим с эффектом мезотерапии.

Состав и механизм действия пептидных липолитических препаратов

Липолитические биомиметические пептиды «работают» через рецепторный аппарат клетки — в этом их существенное отличие по механизму действия от других липолитиков (фосфатидилхолина, дезоксихолата натрия, метилксантинов и пр.) и основа их тканеспецифичности. Действуя на ядерные рецепторы клетки, они реализуют эпигенетический сценарий регуляции ее генома. Основной мишенью липолитических пептидов являются рецепторы PPAR γ и C/EBP- α . Рецепторы PPAR γ контролируют метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах, а также гомеостаз глюкозы. Они влияют на внутриклеточный метаболизм липидов и углеводов посредством прямого контроля транскрипции генов, участвующих в пероксисомном и митохондриальном путях β -окисления жирных кислот, их поступлении в клетку, а также катаболизме триглицеридов. C/EBP- α — рецептор, который обладает способностью к трансактивации отдельных промоторов генов ади-



а Пациентка Д.: **а** — до, **б** — после проведения курса пептидного липолиза.

поцитов. Избыточная экспрессия C/EBP- α 3T3-Lq в преадипоцитах индуцирует их дифференцировку в зрелые жировые клетки. Влияя на указанные выше рецепторы, пептидные комплексы способны существенно затормозить дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки, предотвратить процесс липогенеза, ускорить процесс липолиза в зрелых клетках. Таким образом, пептидные липолитики реализуют свои механизмы на двух уровнях, в отличие от других липолитических препаратов.

На данный момент с липолитической целью применяется 6 биомиметических пептидов:

CG-Lipoxylin, CG-Cellsolin, CG-Purilux, CG-Cheverin, CG-Rehairin, CG-Recollin и пептид, имитирующий инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1).

О роли последнего в липолизе стоит сказать отдельно. Введенный в ткани, он действует, как iGF-1, который через свои рецепторы опосредует практически все физиологические эффекты соматотропного гормона (СТГ), в том числе уменьшение отложения подкожного жира, усиление его утилизации, синтез коллагена в дерме и пр. Проявляет анаболические свойства, обладает интересным побочным эффектом: так как он тропен и к соединительной ткани,

то вызывает лифтинг-эффект, что весьма актуально.

Дополнительное введение в рецептуру пептидного липолитического препарата классических ингредиентов — L-карнитина и фосфатидилхолина — значительно потенцирует действие пептидной составляющей, способствуя эмульгации жировой капли и повышению эффективности митохондриального пути β -окисления.

Безопасность применения пептидного препарата обусловлена рецепторным воздействием пептидов, которые, как и фосфатидилхолин, не вызывают разрушения жировых клеток и не влияют на окружающие ткани.

Липолитические препараты, традиционно применяемые для коррекции локальных жировых отложений

Липолитики — гетерогенная группа фармакологических препаратов, обеспечивающих уменьшение объема локальных жировых отложений и распределенного жира в организме путем уменьшения объема и/или количества жировых клеток.

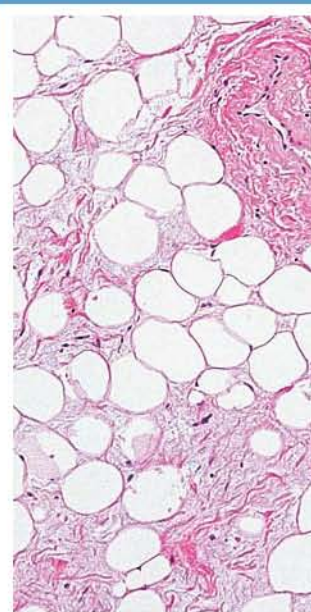
К одним из первых веществ, использованных в инъекционной терапии локальных жировых отложений на теле и лице, в том числе в области орбиты, относится фосфатидилхолин (натуральный соевый лецитин). Однако его применение в виде монотерапевтического средства показывает низкую активность и результативность, не отвечающие современным запросам врачей и пациентов. При этом в составе коктейля фосфатидилхолин оказывает свойственный только ему спектр эффектов.

Наиболее вероятным механизмом действия фосфатидилхолина принято считать повышение проницаемости мембран адипоцитов для жирных кислот и активацию фермента липазы. Липаза, в свою очередь, высвобождает свободные жирные кислоты, хранящиеся в виде нейтральных жиров в адипоцитах (Д.В. Енцов). Обладает выраженной амфифильностью — растворяется в воде и липидной фазе одновременно, что позволяет эмульгировать жирные кислоты, выделяемые в результате липолиза для дальнейшей транспортировки и утилизации.

Наиболее ярким достижением в этой области можно считать препараты солей желчных кислот — дезоксихолат натрия и схожие с ним. Дезоксихолат натрия — это детергент неселективного дей-

ствия, тропен к мембранам всех типов клеток. Разрушает их с выходом цитозоля клетки в интерстиций. Отсюда и широкий спектр побочных эффектов, что является серьезным ограничителем для его применения. Помимо всего, дезоксихолат натрия проявляет гено- и цитотоксичность, при длительном введении этого препарата возможны системные нарушения в будущем.

К веществам, используемым сегодня в составе липолитических инъекционных препаратов, относятся метилксантин — группа алкалоидов, схожих по эффекту с кофеином. Эти вещества известны как активаторы основного метаболизма. Их участие в липолизе выражается в инактивации фермента фосфодиэстеразы, тормозящей липолиз, накоплению цАМФ (циклического адено-



зинмонофосфата), второго мессенджера клетки, участвующего в том числе и в активации липолиза. Обладают адреналоподобным эффектом. Однако при монотерапевтическом применении они не демонстрируют выраженных липолитических свойств; скорее, их стоит отнести к вспомогательным средствам при терапии дезоксихолатом натрия и пептидными липолитиками.



а



б

Пациентка Н.: а — до, б — после проведения курса пептидного липолиза.

Сравнение пептидных липолитиков с другими препаратами (табл.), показывает, что помимо выраженного липолитического действия они оказывают и лифтинг-эффект, что имеет большое значение при удалении избытков жировой ткани, которое может сопровождаться провисанием кожи. Важно также, что спектр побочных эффектов и осложнений после применения пептидов очень узкий. Чаще всего во время процедур пациент ощущает чувство жжения, распирания, в месте введения образуется гиперемия, проходящая, как правило, в течение часа. Все эти явления следует расценивать как норму. Они не требуют лечения и проходят самостоятельно.

Еще одно отличие касается локализации инъекционного введения препаратов: пептидные липолитики можно вводить практически в любые зоны лица (за исключением периорбитальной) и тела.

Особенности проведения процедуры

Введение пептидных липолитических коктейлей не требует специальной подготовки кожи: проводят обычный демакияж и обработку зоны коррекции антисептиками.

Противопоказания к применению пептидного липолиза сводятся к общим для инъекционных процедур.

В зонах тела препарат вводят на глубину 12 см, расстояние между вколами — 2 см, на лице инъекции выполняют в область жировых пакетов на глубину 6–8 мм, интервал между вколами — 1–1,5 см. Абсолютно безопасно попадание препарата в мышцу или в кожу. За один сеанс можно ввести до 25 мл раствора пептидов, не опасаясь передозировки (в отличие, например от дезоксихолата натрия, слишком большие дозы которого вызывают подъем температуры, выраженные боли в области введения, эндотоксимию метаболитами). Курс составляют 10 процедур, проводимых с интервалом в 1 неделю.

В промежутках между процедурами показано применение вакуумно-роликового массажа, других аппаратных методов, мануального массажа, масок на основе черных грязей, водорослей.

Курс пептидного липолиза рекомендуется пациентам, начиная с 18-летнего возраста. Подчеркну, что коррекции подлежат только локальные жировые отложения, но не ожирение. Качественные характеристики кожи значения не имеют. После процедуры провисание кожи, что

бывает при быстром похудении, не происходит. Объем жировой ткани уменьшается постепенно в течение 10 недель, за это время кожный лоскут плавно сокращается в размере. Это еще одно преимущество пептидного липолитика.

Из побочных явлений присутствует чувство жжения, распирания, гиперемия в месте инъекций — все они проходит самостоятельно в течение часа. И расценивать их следует как норму. Процедуры не требуют специального реабилитационного ухода за кожей — применяют привычные домашние косметические средства.

Однако есть один важный момент. Особенностью действия всех липолитических препаратов является высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) в кровяное русло, что требует дополнительных мер защиты сосудов (профилактики атеросклероза). В течение недели после процедуры пептиды вызывают лавинообразное нарастание концентрации СЖК в крови с пиком к 3–4-му дню. Поэтому сразу после введения липолитиков пациенту следует принимать БАД, нивелирующие этот эффект и тем самым повышающие эффективность проведенной процедуры. С этой целью рекомендуется прием L-карнитина из расчета 500 мг на 70 кг веса, 1 раз в сутки в течение 2–3 месяцев, альфа-липоевой кислоты в дозе 300–600 мг 1 раз в сутки на протяжении 2–3 месяцев.

В заключение отмечу, что пептидные липолитики — динамически развивающаяся отрасль косметологии, позволяющая без репутационных рисков проводить процедуры инъекционной коррекции локальных жировых отложений, эффективно сочетая их с аппаратными методиками.

