

Продукция парфюмерно-косметической компании «Рефарм»

Для тех, кому важно знать: что, как и почему.

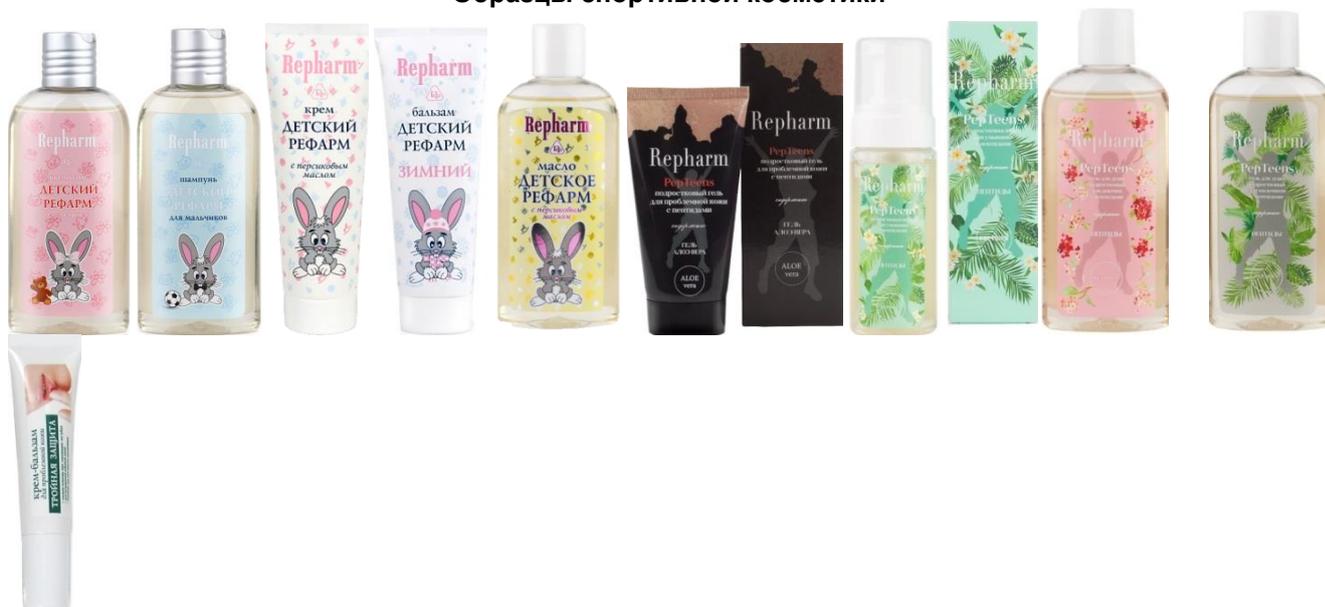
Косметическая продукция отечественного производителя (парфюмерно-косметическая компания «Рефарм») представлена сериями средств разнообразных сфер применения: косметика лечебная, спортивная, детская, beauty, фито ... (рис. 1).



Образцы лечебной косметики



Образцы спортивной косметики



Образцы детской и юношеской косметики



Образцы косметики серии beauty

Рис. 1. Примеры косметических средств компании «Репхарм»

Парфюмерно-косметические средства **применяют наружно**, нанося на кожу, волосы, ногти... Проникновение действующих веществ через эти барьеры вглубь (где осуществляется влияние) зависит от **структуры и проницаемости барьера**, а также от **характеристик наносимых веществ** (размеров молекул, их пространственного строения, растворимости и т.д.).

Основным барьером для косметических продуктов служит преимущественно **кожа**. Чтобы понять, как и почему действующие вещества преодолевают этот барьер, следует знать его устройство.

Строение кожи

Кожа как орган имеет три основных структурно и функционально различных слоя: **эпидермис** (покровный эпителий кожи), **дерма** (собственно кожа), **гиподерма** (подкожная жировая клетчатка) (рис. 2).

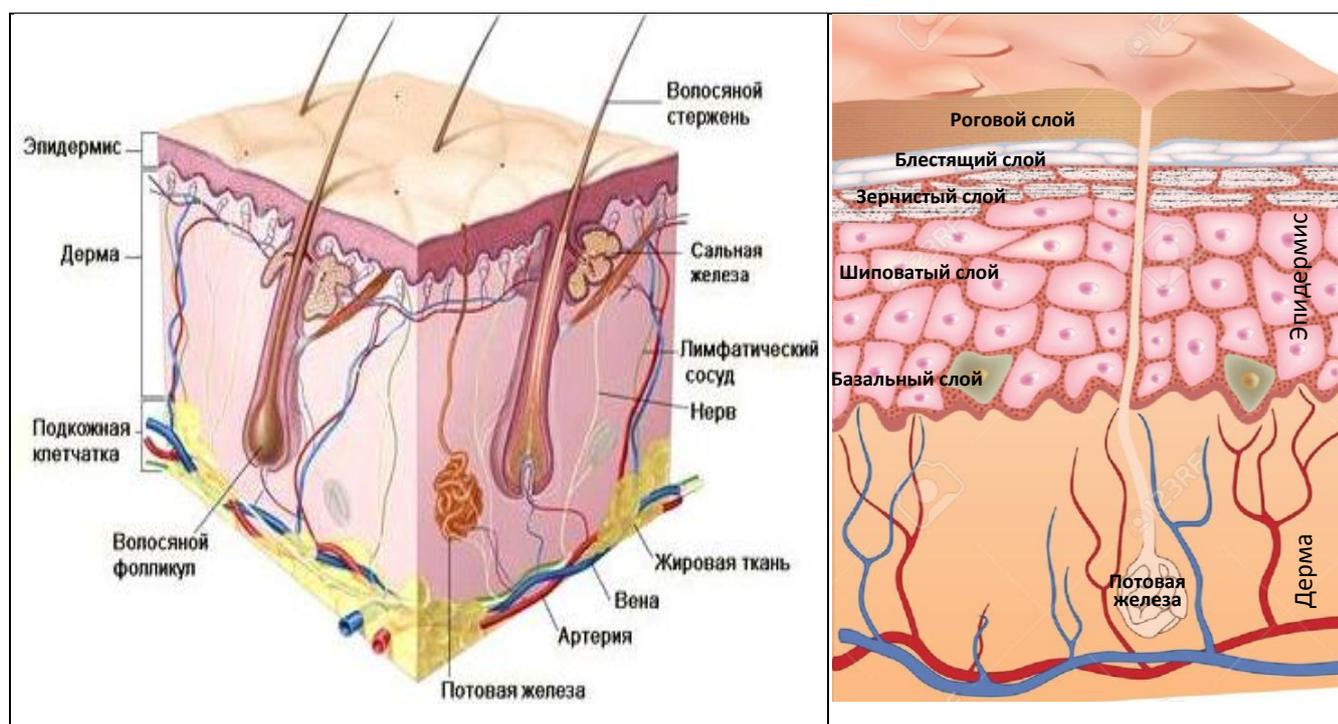


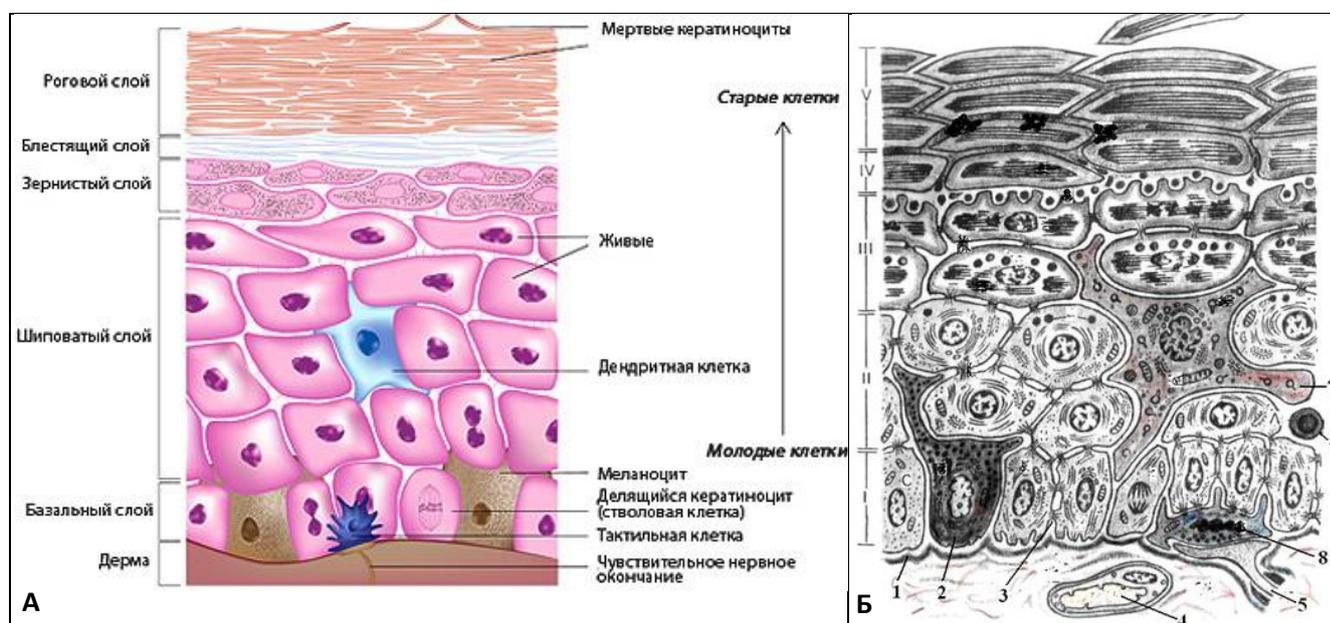
Рис. 2. Структура кожи как основа проницаемости

Эпидермис – наружный эпителиальный слой кожи – наиболее сложная бессосудистая структура барьера (см. ниже).

Дерма (собственно кожа) – внутренний соединительнотканый слой кожи (0,5 – 5 мм), расположен под эпидермисом. Верхний (сосочковый) слой дермы содержит множество кровеносных капилляров, через которые осуществляется питание эпидермиса. В сосочках присутствуют нервные окончания. Глубже расположен сетчатый слой, где залегают корни волос, потовые и сальные железы. Он переходит в гиподерму.

Гиподерма – подкожная жировая клетчатка играет роль термоизолятора, жирового депо (энергетический резерв организма) и депо жирорастворимых витаминов (А, Е, F, К). Важной функцией жировой ткани является гормонопродуцирующая. Жировая ткань способна накапливать в себе эстрогены и даже может стимулировать их выработку.

Эпидермис (эпидермальный барьер кожи) составляют 5 слоёв эпителиальных клеток (разных по структуре и функции), связанных между собой и расположенных на базальной мембране (БМ) (рис. 3).



Схемы строения эпидермиса (А,Б):

Б) I – V – слои эпидермиса; 1 - базальная мембрана; 2 - меланоцит; 3 - десмосома; 4 - кровеносный сосуд; 5 - нервное волокно; 6 - лимфоцит; 7 - макрофаг; 8 - клетка Меркеля.

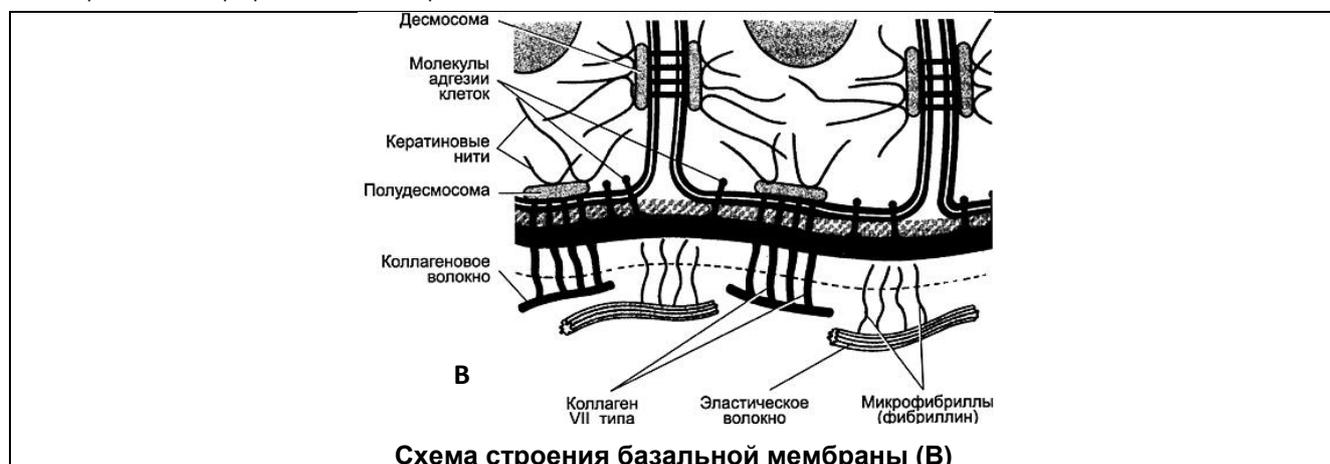


Схема строения базальной мембраны (В)

Рис. 3. Структура эпидермиса – верхнего эпителиального слоя кожи, её защитного барьера

Самые молодые и размножающиеся клетки эпидермиса располагаются наиболее глубоко, на границе с дермой (**базальный слой**, *рис. 3 А, Б*), прикреплены к БМ (*рис. 3 В*). Среди них находятся пигментные клетки, вырабатывающие меланин, осязательные и иммунные клетки, участвующие в осуществлении защитной функции кожи. Между клетками имеются широкие извилистые межклеточные щели.

После деления базальных клеток дочерние, созревая, перемещаются в вышележащие слои, где начинается выработка рогового вещества и липидов (**шиповатый слой**, *см. рис. 3 Б*).

Продвигаясь к поверхности, клетки уплощаются, цитоплазма заполняется гранулами, которые превращаются в роговое вещество (**зернистый слой** *см. рис. 3 А, Б*). Липиды же выделяются в межклеточное пространство, образуя барьер для проникновения различных веществ. По мере увеличения количества рогового вещества клетки медленно погибают.

Наружный слой эпидермиса (**роговой**, *см. рис. 3 А, Б*), непосредственно контактирует с внешней средой, образован сдвигивающимися роговыми чешуйками. Они плотно прилегают друг к другу, склеены межклеточным веществом, устойчивым к воде, непроницаемым для бактерий и их токсинов.

На ладонях и подошвах, покрытых толстой кожей без волос, между зернистым слоем и роговым различают ещё тонкий **блестящий** (1 – 4 слоя плоских клеток без ядер, богатых белком элаидином, хорошо преломляющим свет, *см. рис. 3 А, Б*). В блестящем слое клетки постепенно теряют связующие структуры и превращаются в роговые чешуйки.

Базальная мембрана (БМ) – тонкий (толщина около 1 мкм) бесклеточный слой, к которому прикреплён эпидермис, отделяющий его от соединительной ткани дермы (*см. рис. 3 В*). Через базальную мембрану осуществляются обменные процессы между эпидермисом, **не имеющим кровоснабжения**, и дермой.

Пути преодоления эпидермального барьера действующими веществами косметических средств

Вещества, наносимые на кожу, могут проникнуть через неё преодолевая препятствия из клеток и межклеточных пространств, организованных в определённые структуры кожи: эпидермис, волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. Цель – достигнуть поверхностный (сосочковый) слой дермы со множеством кровеносных капилляров. **Пути проникновения веществ через эпидермис / кожу** представлены на *рис. 4:*

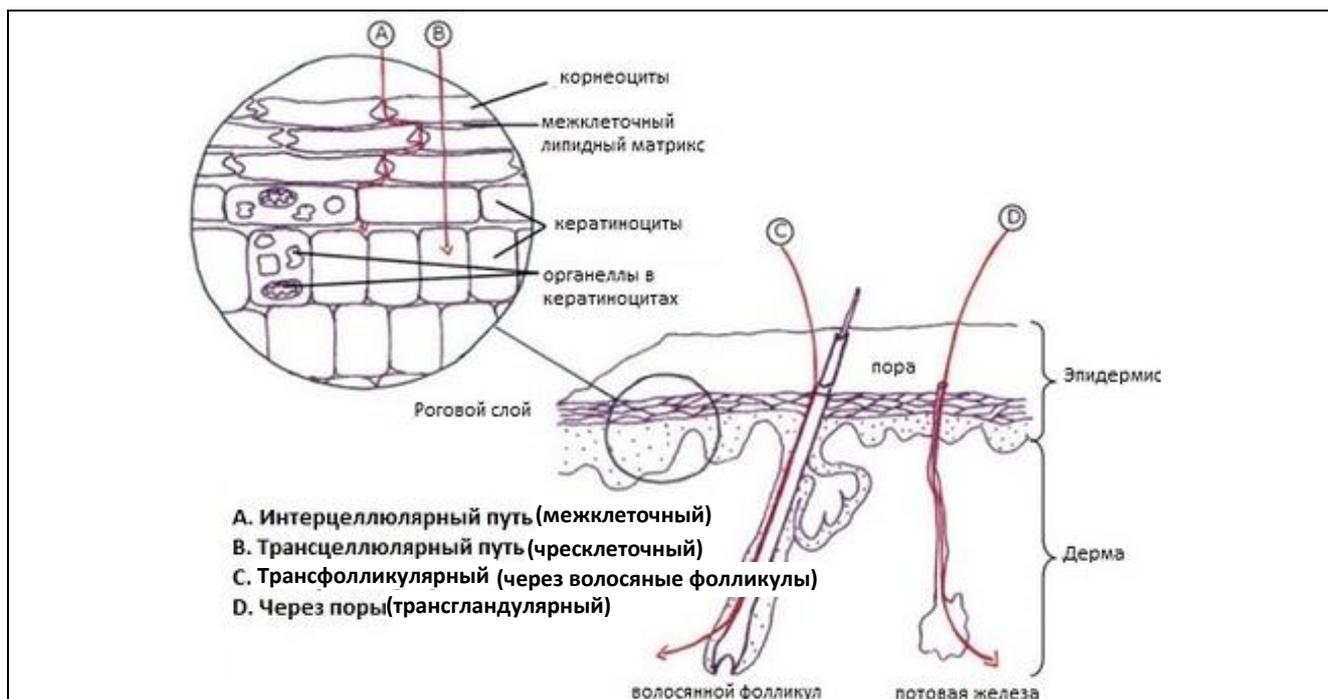


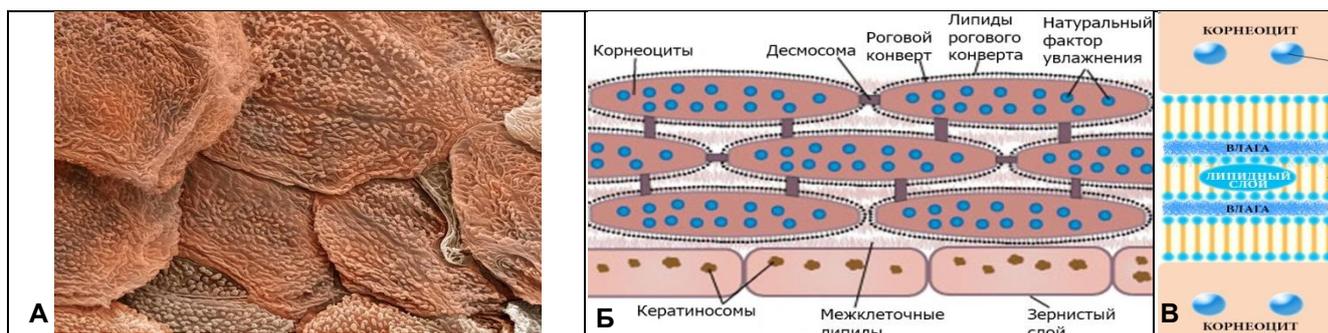
Рис. 4. Пути проникновения веществ через эпидермис

Учитывая тот факт, что волосные фолликулы и железы кожи являются производными эпидермиса, проникновение через них происходит благодаря одним и тем же механизмам трансэпидермального переноса.

Сканирование конфокальным лазерным микроскопом и рентгеновский микроанализ показали, что **основным путём проникновения веществ сквозь кожу является извилистая траектория между роговыми чешуйками** (см. рис. 4, рис. 5 Г).

Расстояние между чешуйками около **20 нм**. Межклеточные пространства заполнены липидами с водной прослойкой, по которой возможно ограниченное перемещение водорастворимых веществ (рис. 5 А – В, Д). Каждая чешуйка кроме кератина содержит вещества, впитывающие и удерживающие влагу – **натуральный увлажняющий фактор** (НУФ). В популярной литературе структуру рогового слоя сравнивают с кирпичной кладкой: роговые чешуйки – кирпичи, липиды – цемент.

Сами кернеоциты практически непроницаемы, их поры очень малы (диаметр **0,8-0,85 нм**). Прохождение веществ возможно только по липидной водоотталкивающей прослойке. Она не пропускает в кожу воду и основную массу водорастворимых веществ, не допускает чрезмерной потери воды из глубины кожи, затрудняет прохождение крупных молекул (белков или полисахаридов).



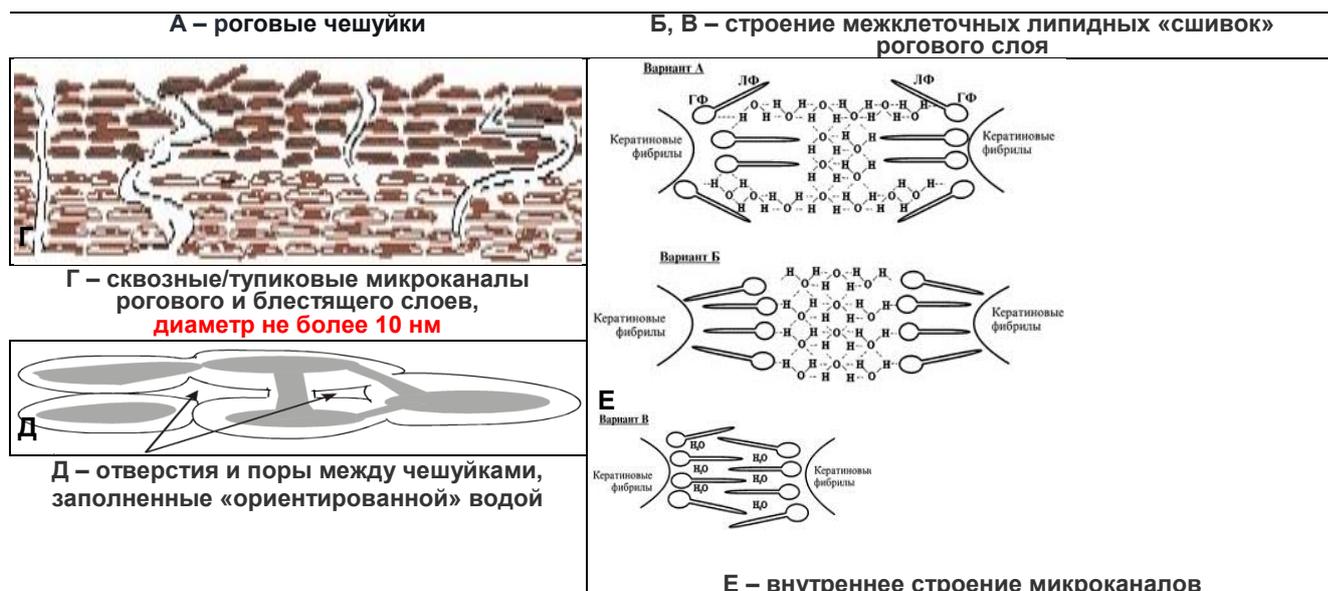


Рис. 5. Межклеточный путь трансэпидермального проникновения веществ $1 \text{ нм} = 10^{-3} \text{ мкм} = 10^{-6} \text{ мм}$

Особый интерес для косметологов представляют микроканалы (микрокапилляры), образованные за счет неплотного и нерегулярного слипания роговых чешуек (рис. 5 Г), через которые могут проникать в глубину кожи частицы размерами не более 10 нм. Микроканалы могут быть как сквозными, обеспечивая реализацию трансэпидермального механизма проницаемости кожи, так и тупиковыми, теряющимися в чешуйках рогового и блестящего слоев. Наиболее вероятные варианты внутренней организации такого рода каналов представлены на рис. 5 Д,Е.

В микрокапиллярах рогового и блестящего слоев кожи присутствует структурированная вода. По-видимому, именно упорядоченная структурная организация её молекул препятствует интенсивному испарению воды с поверхности кожи, создавая дополнительную преграду обезвоживанию.

Схема строения микроканалов (см. рис. 5 Е) объясняет максимальную проницаемость для веществ, склонных к донорно-акцепторному взаимодействию за счет образования ковалентных водородных связей.

Для углубления молекулы вещества внутрь микрокапилляра необходимо конкурентно деструктурировать молекулы воды, переориентировав их на формирование вокруг молекулы вещества своеобразной «многослойной шубы». В тех случаях, когда размеры микрокапилляра не позволяют внедриться достаточному количеству молекул воды для создания внутри капилляра структурированного водного пространства (см. рис. 5 Е, вариант В), создается благоприятная ситуация для проникновения липофильных молекул. Можно полагать, что соотношения различных вариантов микрокапилляров определяют проницаемость эпидермиса по отношению к разнообразным соединениям.

Микрокапилляры под влиянием внешних факторов могут перестраиваться. Так, при обезвоживании верхних слоев эпидермиса вариант А может превратиться в вариант В и наоборот. Возможно взаимопревращение вариантов А и Б по механизму «флип-флоп» (бислойные мембраны обладают способностью выворачиваться, как перчатки). Скорее всего, строение микрокапилляра по всей длине неоднотипно, в его полости есть фрагменты со всеми возможными вариантами структур.

Проникновение веществ через нижележащие (живые) слои эпидермиса (зернистый, шиповатый, базальный) происходит как **по межклеточным промежуткам**, так и **чресклеточно (трансмембранно)**. Межклеточные промежутки (12-15 нм шириной в шиповатом слое) заполнены сетчатым гелем полимеров (типа гиалуроновой кислоты гликозаминогликанов, протеогликанов, гликопротеинов) с водой. Движение веществ

через гель сетчатого полимера возможно только при взаимодействии молекул вещества с молекулами воды (хотя бы минимальном растворении в воде).

Трансмембранный (чресклеточный) перенос веществ может быть пассивным (без затрат энергии) и активным (энергозатратным) (рис. 6).

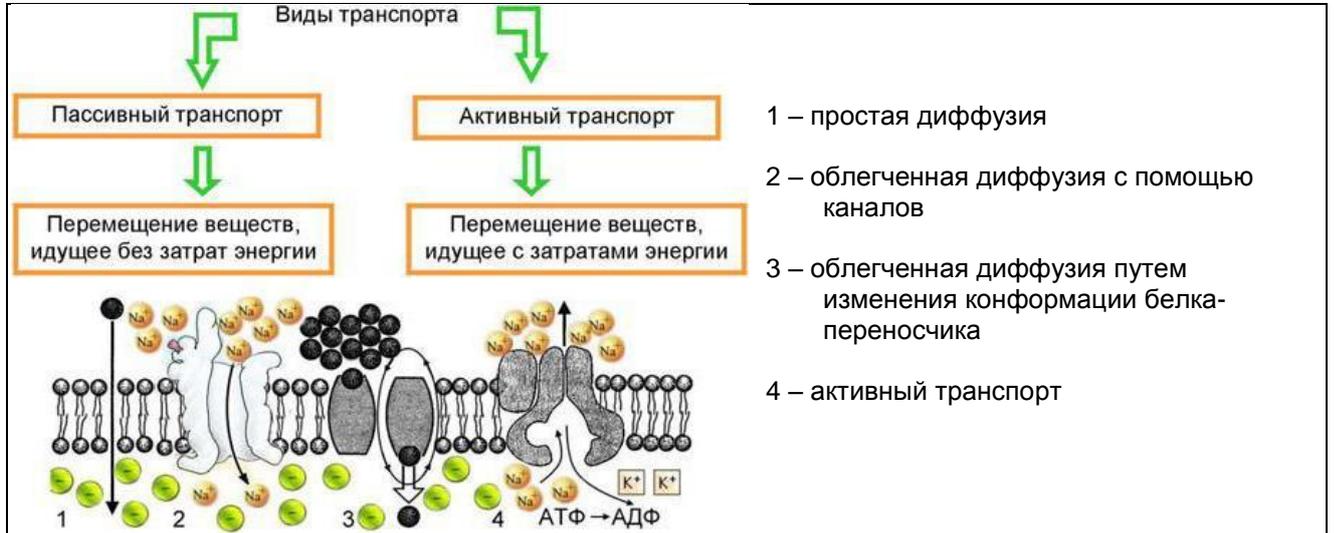
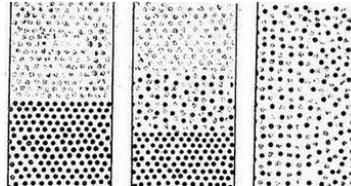


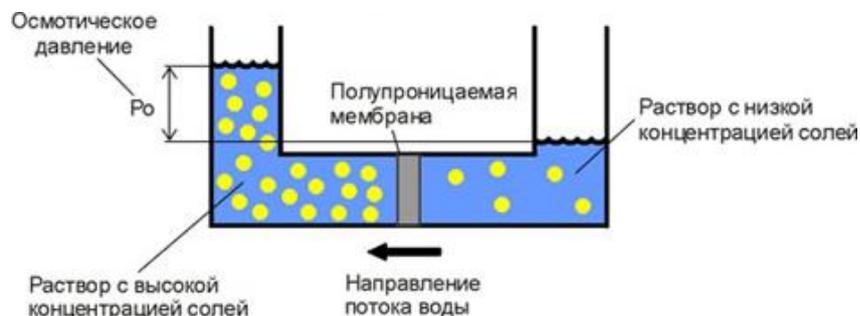
Рис. 6. Механизмы чресклеточного транспорта веществ:

Суммируя сведения о пассивном проникновении веществ в кожу можно выделить следующие механизмы (рис. 7).

Диффузия – перемещение веществ **по градиенту концентраций** (из области высоких концентраций в область более низких).



Осмоз – односторонняя диффузия растворителя через полупроницаемую мембрану в более концентрированный раствор.



Капиллярный эффект (капиллярность) – явление подъема или опускания жидкости в капиллярах (зависит от смачиваемости или несмачиваемости стенки капилляра).

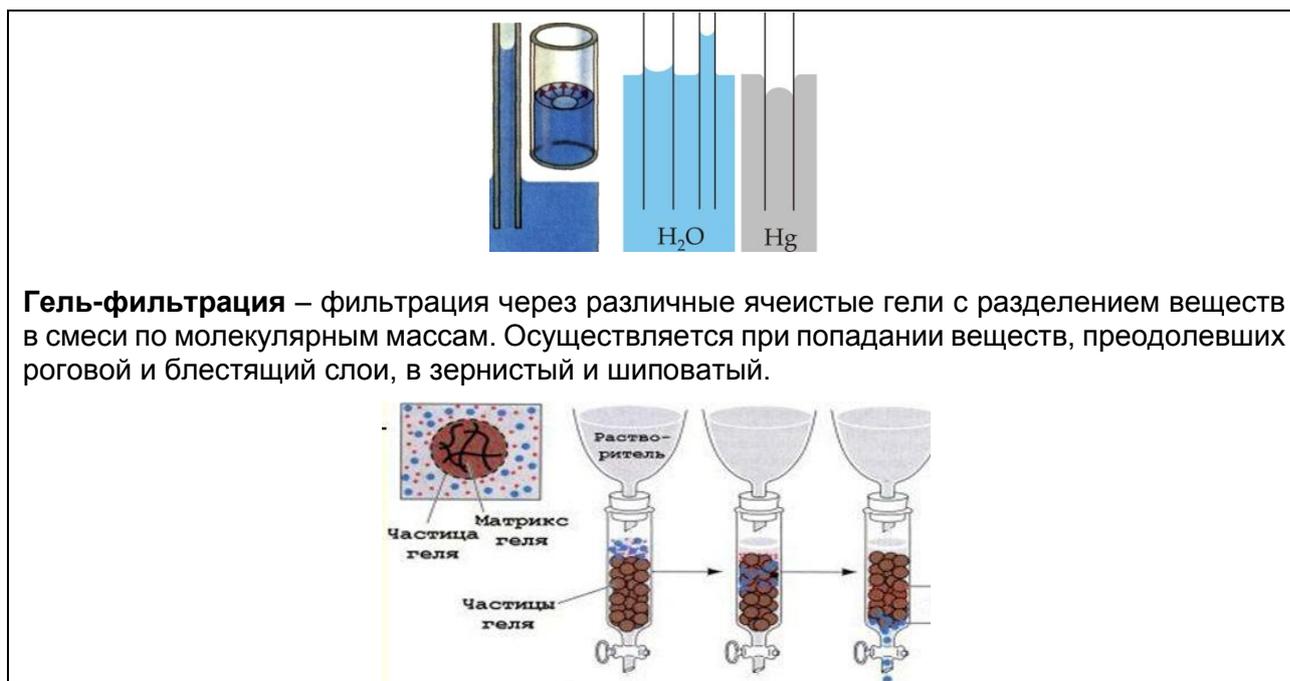


Рис. 7. Пассивные механизмы проникновения веществ в кожу

Активный трансмембранный клеточный обмен – контролируемый, энергозатратный перенос веществ через мембрану клетки **против градиента концентрации** (из области с низкой концентрацией в область с высокой). Механизмы активного транспорта представлены на **рис. 8**.

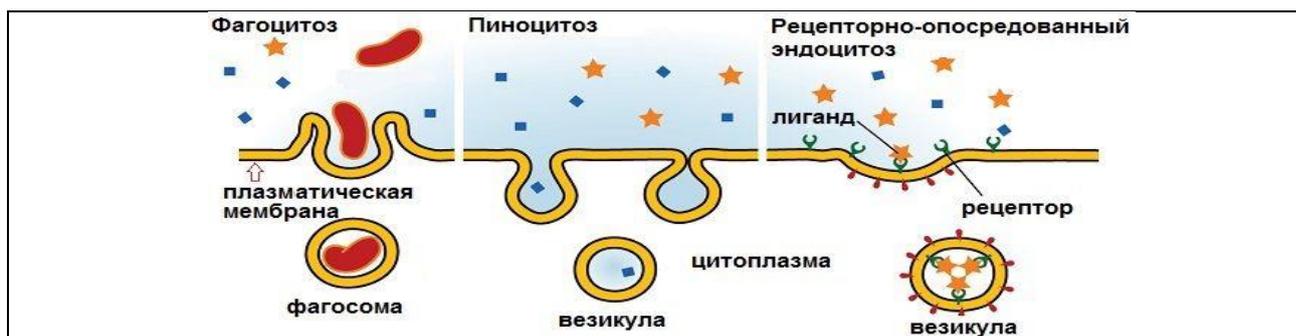


Рис.8. Активные механизмы проникновения веществ в кожу

Активный трансмембранный клеточный обмен характерен для «живых» клеток эпидермиса, расположенных в пограничной зоне между эпидермисом и дермой..

Суммарная проницаемость эпидермиса определяется проницаемостью всех его слоев, включая базальную мембрану, а в **проницаемость кожи** вносят вклад ещё и

трансфолликулярный, трансглангулярный транспортные пути, а также проницаемость дермы (рис. 9).



Роговой, блестящий, зернистый слой (отмирающие клетки) – **всасывание затруднено** (плотные клеточные контакты, **расстояние между клетками 20 нм, диаметр пор роговых чешуек 0,8-0,85 нм**).

Шиповатый, базальный слои (живые клетки) – **всасывание более выражено** (межклеточные щели **шириной 12-15 нм** заполнены гелем сетчатых полимеров с водой, движение веществ при взаимодействии их молекул с водой).

Дерма, подкожная жировая клетчатка – **всасывание облегчено** (наличие сосудистой сети).

Всасывание при трансглангулярном и трансфолликулярном попадании веществ осуществляется через **межклеточные щели** протоков, желез, волосяных фолликулов или через **мембрану их клеток** пассивно и активно.

Рис. 9. Суммарная проницаемость эпидермиса

Надёжность и прочность эпидермального барьера дополняет **гидролипидная мантия** – плёнка на поверхности кожи из кожного сала, пота, роговых чешуек и микроорганизмов, которые обеспечивают её нормальный кислотно-щелочной баланс (рН 5,0-6,0).

Как стены сверху покрыты штукатуркой, так и эпидермальный барьер дополнительно укутан в гидролипидную мантию (рис. 10).

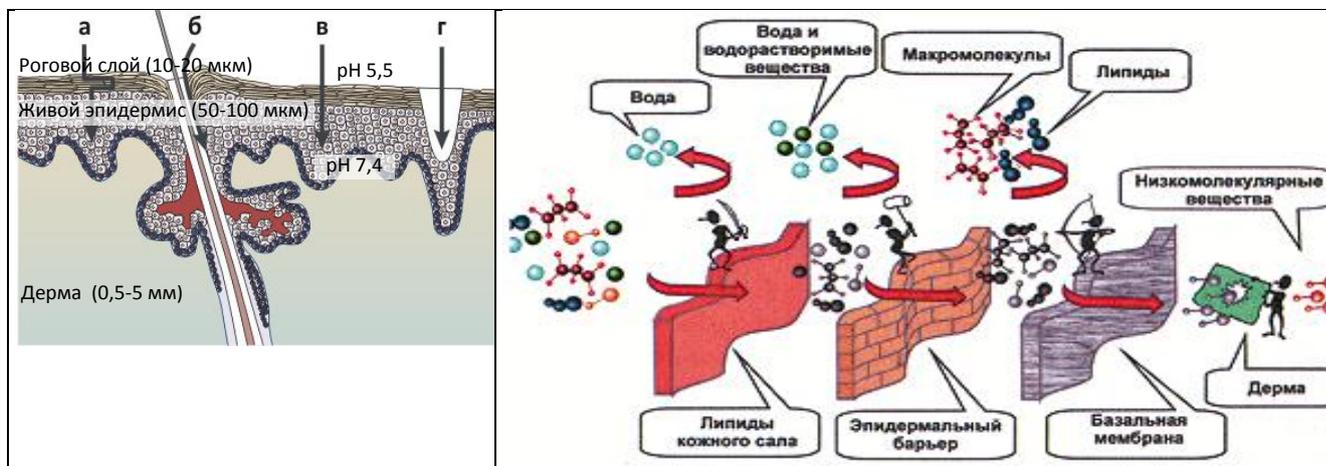


Рис. 10. Чрескожный транспорт веществ

Поверхность неизменной кожи имеет кислую реакцию (рН 5,5), постепенно переходящую в нейтральную и даже слабо щелочную по мере «углубления» в эпидермис. На уровне базального слоя эпидермиса, где располагаются зародышевые клетки, он становится равным рН крови – 7,4.

Проникновение веществ через эпидермальный барьер определяется их природой, молекулярной массой, физико-химическими свойствами: (гидрофильностью / гидрофобностью / амфифильностью или гидрофильно-липофильным балансом, полярностью, растворимостью в соответствующем растворителе, нейтральностью (отсутствием электрического заряда).

Вода и водорастворимые вещества с трудом преодолевают преграду, а жирорастворимые соединения не только проходят через эпидермальный барьер, но и могут менять его проницаемость для других веществ (протягивать другие вещества за собой). При этом перенос веществ зависит не только от величины проникающих молекул, но и от возможности обмениваться электронами, образуя **водородные связи**, от **липофильности** (сродство к жирам) и **гидрофильности** (сродство к воде). Именно такая комбинация свойств веществ необходима для эффективного преодоления верхнего рогового и блестящего слоев эпидермиса.

Итак, большая часть химических соединений, попавших на кожу, проходит в глубокие слои эпидермиса по межклеточным промежуткам и чресклеточно, меньшая часть – через протоки желез, волосяные фолликулы. **Предельное значение молекулярной массы веществ, проникающих трансэпидермально** (косметических средств в том числе), **составляет 100 кДа = 100000 Да** (в составе трансдермальной терапевтической системы – пластырей, плёнок – **не более 500 Да**).

Параметры основных компонентов кремов «РЕФАРМ»

После ознакомления со структурой эпидермального барьера и механизмами его преодоления необходимо убедиться, что параметры основных действующих компонентов косметических продуктов фирмы «РЕФАРМ» (**бисфосфонатов и пептидов**) не превышают допустимые величины, что является залогом их проникновения через кожу в организм.

Вес используемых в продукции молекул колеблется в пределах **200 – 400 Да**, что меньше рекомендуемого даже для трансдермальной терапевтической системы, а рассчитанные по специальной методике максимальные размеры молекул составляют **около 0,7 нм** для пептидов и **меньше 1,5 нм** для бисфосфоната (соль этидроновой кислоты). Т.о. можно небезосновательно предполагать беспрепятственное преодоление эпидермального барьера такими мелкими молекулами.

Немаловажной является и характеристика липидных компонентов кремов, выполняющих роль растворителей и «транспорта» действующих молекул. Электронномикроскопический анализ липидных компонентов кремов разных производителей показал явные преимущества отечественных изделий фирмы «РЕФАРМ» (рис. 11).

Крем зарубежного производства	Крем фирмы «Рефарм»	Крем российского производства
-------------------------------	---------------------	-------------------------------

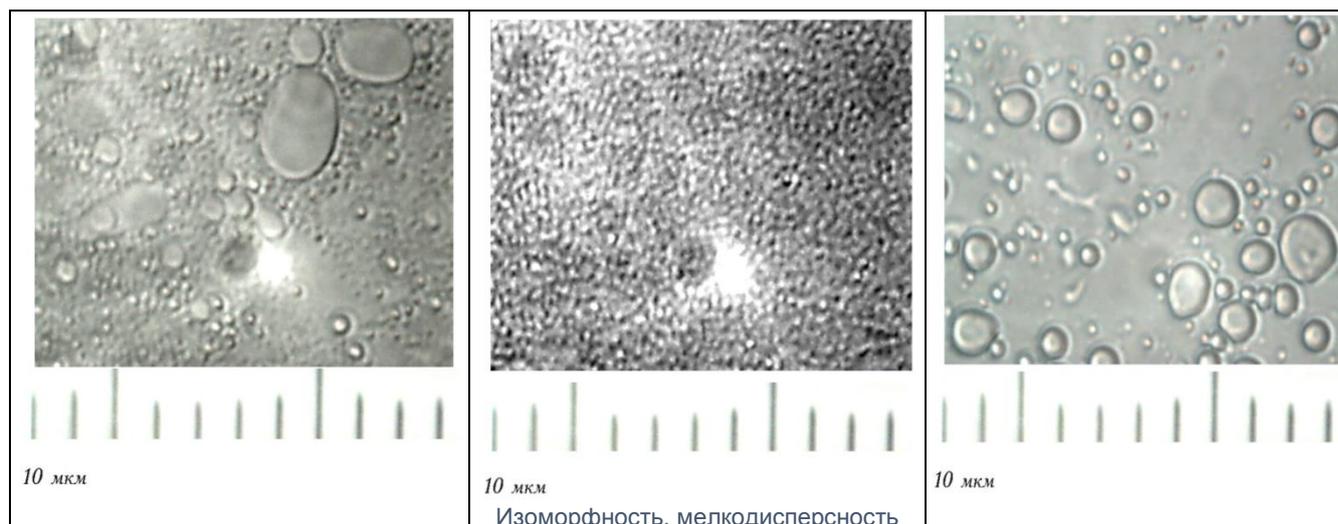


Рис. 11. Параметры липидных компонентов косметических продуктов фирмы «РЕФАРМ»

Как видно, жировая основа кремов «РЕФАРМ» изоморфна и мелкодисперсна, что обеспечивает их хорошее межклеточное проникновение через эпидермис.

Клиническим доказательством проникновения действующего вещества косметической продукции фирмы «РЕФАРМ» (бисфосфоната) через эпидермис в дерму и кровеносное русло и **эффективного влияния на обмен Са** служат изменения соответствующих показателей сыворотки крови и мочи пациентов (рис. 12, таблица).

	Сыворотка	Са общий	Норма	До лечения	После лечения
		Са ионизир.	2,5±0,2	2,55±0,18	2,45±0,21
		ПТГ мг/мл	1,0±0,09	1,21±0,8	0,95±0,07
	Моча	Са мкм/24ч	1,9±0,2	5,6±0,4	2,7±0,25
		Р мкм/24ч	150±12	230±21	170±25
		ОП	19±1,8	32±2,5	23±2
			–	+++	±

Рис. 12. Показатели обмена Са до и после 2-х недельного использования крема «КСИКРЕМ» при лечении остеохондроза у 20 взрослых женщин

Итак, продукты фирмы «РЕФАРМ» по параметрам основных действующих компонентов с уверенностью можно назвать **трансдермальной косметикой**.

Свойства эксклюзивных компонентов производимых средств

Отличительной особенностью всех продуктов является наличие в составе **бисфосфонатов** (синтетических производных фосфоновых кислот).

Бисфосфонаты – синтезированные аналоги *неорганических пирофосфатов** (регуляторов метаболизма Са на клеточном уровне, образующихся в клетке при превращении АТФ в АМФ в ходе энергетического обмена (рис. 13).

* **Пирофосфаты** — анионы, соли и эфиры пирофосфорной кислоты. Пирофосфаты первоначально были получены при нагревании фосфатов, что и дало им название (от др.-греч. πῦρ — «огонь, жар»).

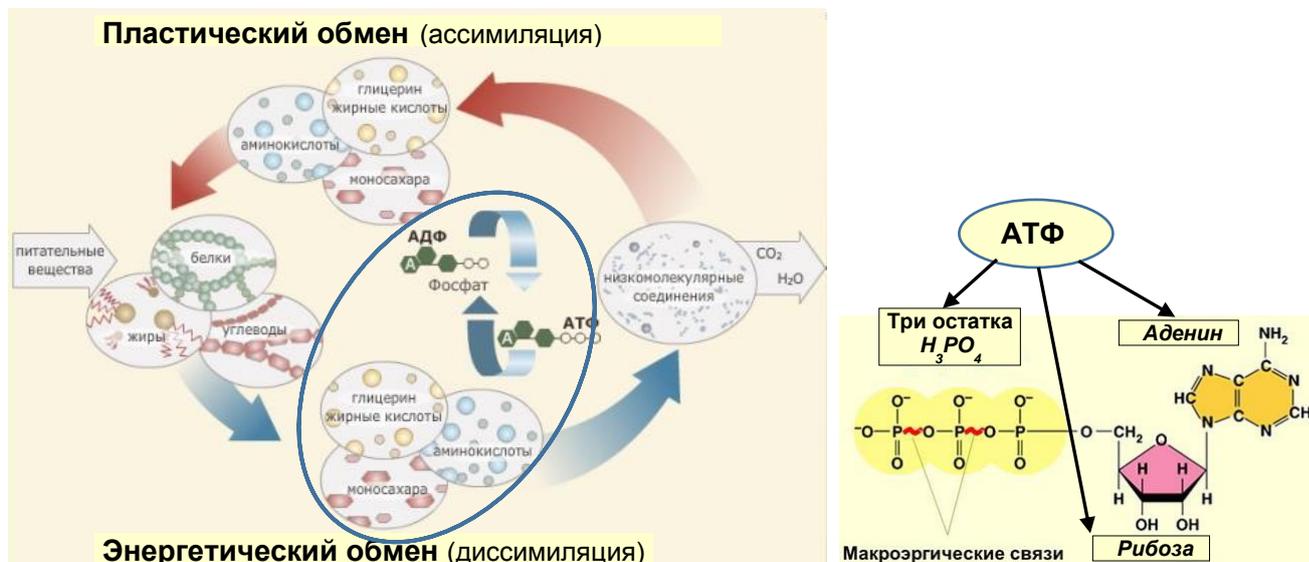


Рис.13. Обмен в клетке и структура АТФ

Значение пирофосфатов в биохимии: анион $P_2O_7^{4-}$ (PPi, от *англ. pyrophosphate inorganic* — «пирофосфат неорганический») образуется, например, в результате гидролиза АТФ (*англ. ATP*) в АМФ (*англ. AMP*) в клетке^[1]: $ATP \rightarrow AMP + PPi$

Структурные формулы пирофосфата (А) и бисфосфонатов (Б) представлены в таблице (рис.14). Отличия в строении выделены овалом.

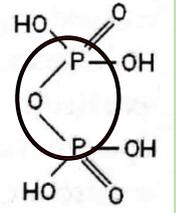
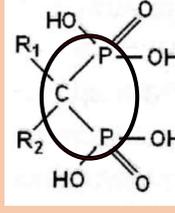
Отличительные характеристики	Неорганические бисфосфаты (пирофосфаты)	Бисфосфонаты (фосфорорганические соединения)
Исходный продукт	Фосфорная кислота (H_3PO_4)	Фосфоновая кислота ($R-PO(OH)_2$)
Структурная формула и определяющие связи в молекуле	 $P-O-P$ (фосфорно-кислородные)	 $P-C-P$ (фосфорно-карбонатные)
Появление в клетке	В ходе энергетического обмена (расщепление АТФ до АМФ с разрывом макроэргических связей и выделением энергии)	Поступление извне
Ферментативный гидролиз в организме	Осуществляется	Невозможен (отсутствуют ферменты)

Рис. 14. Отличия бисфосфонатов от неорганических бисфосфатов (естественных регуляторов обмена Ca)

Итак, сравнивая характеристики бисфосфонатов и неорганических бисфосфатов следует помнить, что несмотря на высокое структурное сходство они **образованы из разных исходных продуктов** и существенно **отличаются связями атомов фосфора в молекуле**. Бисфосфаты – производные фосфорной кислоты (неорганической) с

определяющими свойствами фосфорно-кислородными (P-O-P) связями, а бисфосфонаты – фосфоновой (органической) с фосфорно-карбонатными (P-C-P) связями, стабильными и устойчивыми к расщеплению в отличие от P-O-P связи в пирофосфате. Подобно пирофосфату, бисфосфонаты имеют отрицательные заряды (переход $\text{OH} \rightarrow \text{O}^-$) и легко связываются с ионами Ca^{2+} на поверхности кристаллов гидроксиапатита. Кроме того, бисфосфонаты появляются в клетке в ходе её энергетического обмена (см. текст выше), а бисфосфонаты поступают извне и, вследствие отсутствия в организме расщепляющих их ферментов, не метаболизируются и могут накапливаться, образуя депо.

Сродство к кальцию усиливает присутствие групп -ОН на месте -R_1 , что останавливает не только рост кристаллов, но и их растворение, поэтому прекращается резорбция кости. Антирезорбтивные свойства бисфосфонатов усиливаются и за счёт влияния на остеокласты, особенно если на месте -R_2 расположен ароматический гетероцикл, включающий 1-2 атома азота. **Накапливаясь в кислой среде зоны резорбции кости, бисфосфонаты проникают в остеокласт (преимущественно путем эндоцитоза), встраиваются наподобие пирофосфата в ферменты, АТФ и препятствуют их нормальному функционированию, что приводит к нарушению метаболизма, энергетического обмена клетки, а затем к её гибели.** Снижение количества остеокластов способствует уменьшению их резорбтивного влияния на костную ткань. Разные заместители R_1 и R_2 инициируют появление ряда дополнительных эффектов у бисфосфонатов.

Обмен Са (кальция) и его значение для организма человека

Са – распространённый макроэлемент костей, зубов, плазмы крови. В качестве микроэлемента – вездесущ (в человеческом организме присутствует в каждой ткани, клетке жидкости) (рис. 15).



Рис. 15. Роль Са в жизнедеятельности организма человека.

Са формирует скелет, влияет на свертывание крови, обмен воды, нормализует обмен углеводов, регулирует сокращение мышц, секрецию гормонов, проницаемость клеточных мембран, активизирует разнообразные внутриклеточные процессы,

обеспечивает нервную проводимость, минерализацию зубов, снижает проницаемость стенок сосудов, участвует в поддержании кислотно-щелочного баланса организма, нормального состояния кожи и её придатков, обладает противовоспалительным действием. Суммируя, можно выделить две основные **биологические функции Са**: **структурообразующую** (прочность и жесткость скелета) и **регуляторную** (прежде всего – регуляция всех форм активности клетки) (рис. 16).

<p>Структурообразование (прочность и жесткость скелета)</p>	
<p>Регуляция разнообразных процессов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сокращение и сопряжение мышечных волокон • проведение нервного импульса • стимуляция активности ферментов • проницаемость мембран • секреция и действие гормонов • свертывание крови 	 <ul style="list-style-type: none"> • передача трансмембранных и внутриклеточных сигналов • деление и дифференцировка

Рис. 16. Биологические функции кальция

Гомеостаз Са (относительное постоянство концентрации в сыворотке крови) **поддерживается** взаимосвязанной и взаимозависимой деятельностью **ЖКТ, костей, почек**, и **регулируется** двумя типами факторов: **гормональными и энергетическими** (рис. 17).

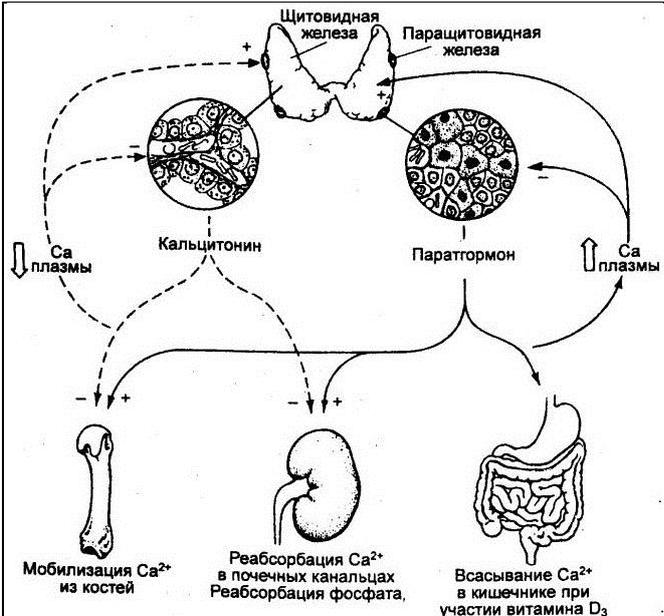
	<p>Факторы поддержки гомеостаза Са:</p> <ul style="list-style-type: none"> • взаимосвязанная и взаимозависимая деятельность ЖКТ, костей, почек
	<p>Гормональные факторы регуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • паратгормон (гормон паращитовидных желез) • кальцитриол (метаболит вит.Д), • кальцитонин (гормон щитовидной железы)
	<p>Энергетические факторы регуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • неорганические поли- и бисфосфаты (продукты нормального энергетического обмена в клетках при трансформации АТФ)

Рис. 17. Поддержание и регулирование гомеостаза кальция.

Активность гормональных факторов регуляции **паратгормона, кальцитриола** (метаболит витамина Д) и **кальцитонина** непосредственно зависит от **уровня Са в плазме крови** (изменяется по механизму обратной связи).

Наиболее важен **паратгормон**, который ↑ содержание Са в крови: действуя на кишечник, кости и почки, ↑ резорбцию (разрушение, рассасывание) кости, кишечную абсорбцию (всасывание) Са и почечную канальцевую реабсорбцию).

Кальцитриол (гормональная форма вит. Д) ↑ всасывание Са в кишечнике и резорбцию кости. Его продукция в почках стимулируется при гипокальциемии (снижении содержания Са в крови). В отличие от паратгормона, действующего кратковременно (в течение минут), **действует часы и даже дни**.

Кальцитонин ↓ деструкцию кости.

Роль **энергетических** факторов меняется в зависимости от энергетического обмена в клетках при трансформации АТФ. С возрастом продукция АТФ уменьшается, следовательно, снижается и образование поли- и бисфосфатов.

Са по природе – фосфатофил, содержится в разных тканях в виде фосфатных солей (гидроксиапатит кальция в костной ткани). **В клетках более всего Са в митохондриях** (структуры, обеспечивающие энергетический обмен и являющиеся внутриклеточным депо Са). **Соединения Са с неорганическими бисфосфатами** (пирофосфатами) в зависимости от условий могут становиться **нерастворимыми** (в костях) или **растворимыми** (в мягких тканях). Важным свойством неорганического **пирофосфата** является способность **угнетать осаждение фосфата Са из растворов в присутствии коллагена**, выполняющего роль ядра обызвествления. Это предупреждает возникновение кальциноза мягких тканей. Компактно представить информацию можно следующим образом (*рис. 18*).

- Са по природе – **фосфатофил**
- **В тканях содержится в виде фосфатных солей** (гидроксиапатит кальция – в костной ткани).
- **В клетках более всего Са в митохондриях** (энергетический обмен).
- **Апатиты** – наименее растворимые соли Са.
- **Соединения Са с неорганическими бисфосфатами** (пирофосфатами) могут быть **нерастворимыми** (в костях) или **растворимыми** (в мягких тканях).
- **Неорганический пирофосфат угнетает осаждение фосфата Са из растворов** (даже в присутствии коллагена, выполняющего роль ядра обызвествления), что **предупреждает кальциноз мягких тканей**.

Рис. 18. Качественные характеристики Са и его соединений в структурах

Таким образом, **неорганические бисфосфаты – естественные регуляторы обмена Са** в организме. При постепенном снижении активности многочисленных регуляторных механизмов **с возрастом** (в том числе уменьшении продукции АТФ, следовательно, и образования поли- и бисфосфатов) **обмен Са нарушается и его нерастворимые соли откладываются в мягких тканях**.

Однако **нарушения обмена Са** не являются прерогативой пожилых людей и стариков. Они встречаются **в любом возрасте**, чаще у женщин, сопровождая определённые периоды жизни. Но **частота их действительно нарастает** к старости. *Рис. 19* иллюстрирует ряд ситуаций, связанных с нарушением обмена Са.

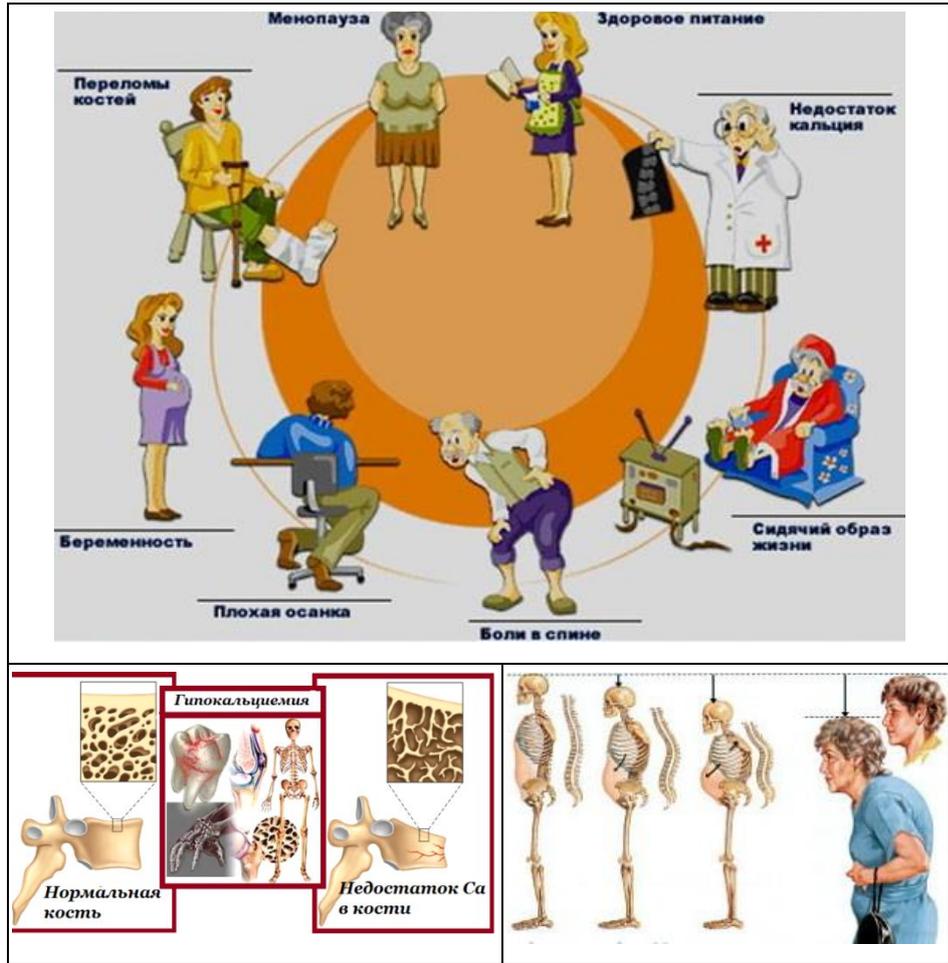
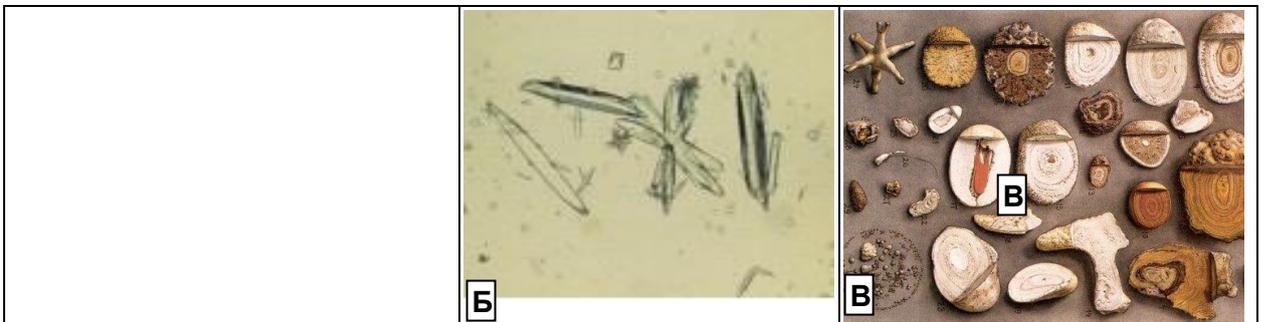


Рис. 19. Нарушение обмена Са в разные периоды жизни

Патология обмена Са, связанная с **нарушением механизмов регуляции его гомеостаза** (поддержание уровня Са в организме в пределах, обеспечивающих оптимальную его жизнедеятельность), является основой развития *рахита, моче- и желчекаменной болезни, кальцификации мягких тканей* (суставных сумок, мышц, сосудов, мозговых оболочек), *остеомаляции, остеопороза* (рис. 20).



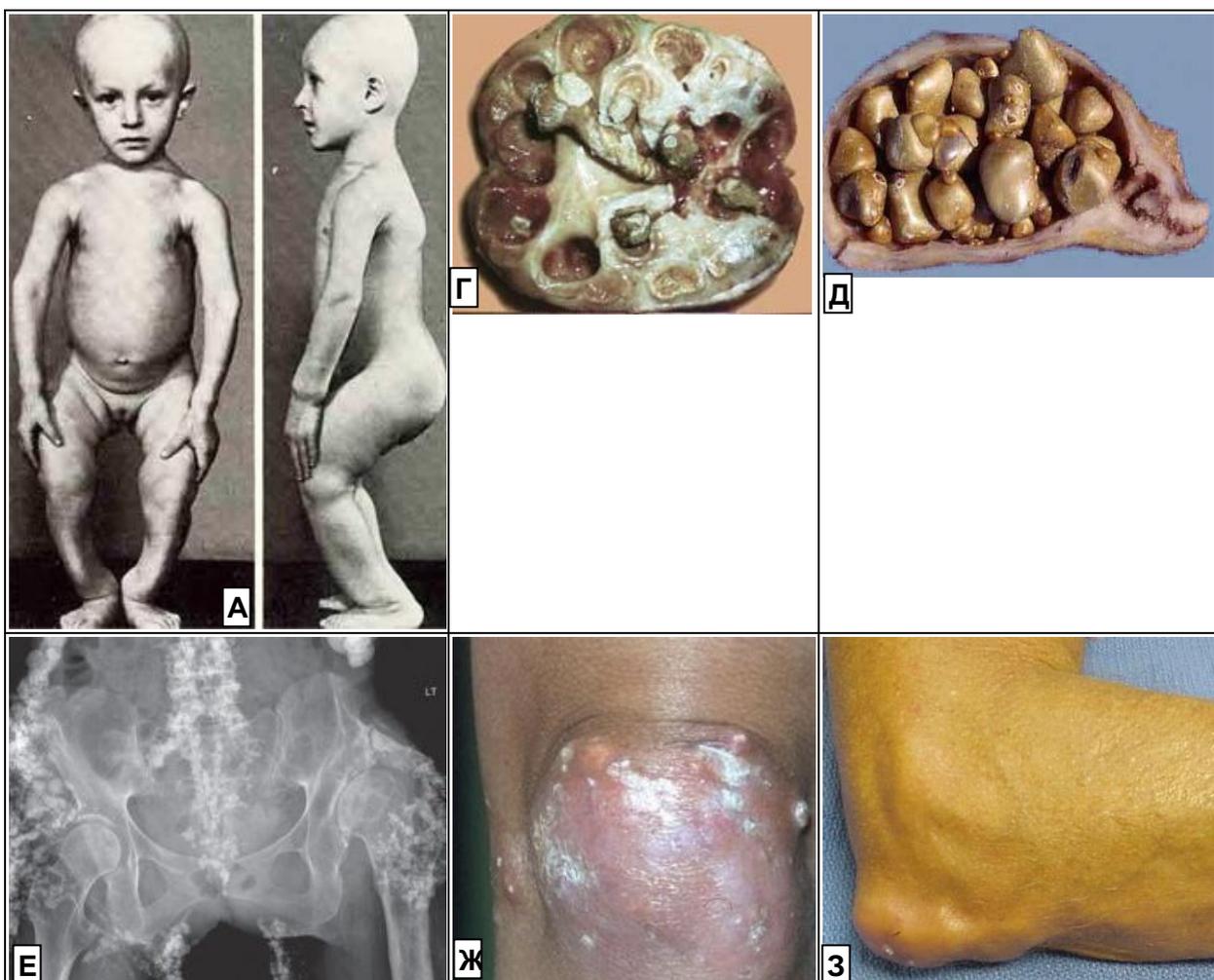


Рис. 20. Последствия нарушений обмена Са:

А – искривление костей при рахите; Б – кристаллы фосфата кальция; В – разнообразие формы и структуры камней, образующихся в полостных органах человека; Г – камни в почечной лоханке; Д – камни в желчном пузыре; Е – отложения кальция (кальцинаты) в тканях (рентгенограмма); Ж, З – кальцинаты в мягких тканях суставов.

Особое место занимают нарушения обмена Са в профессиональной деятельности **спортсменов**, сопряженной с повышенным риском травматизации (прежде всего опорно-двигательного аппарата). Последнее обусловлено рядом факторов, среди которых – сочетание жёстких диет с постоянными длительными предельными физическими нагрузками (*рис.21*).

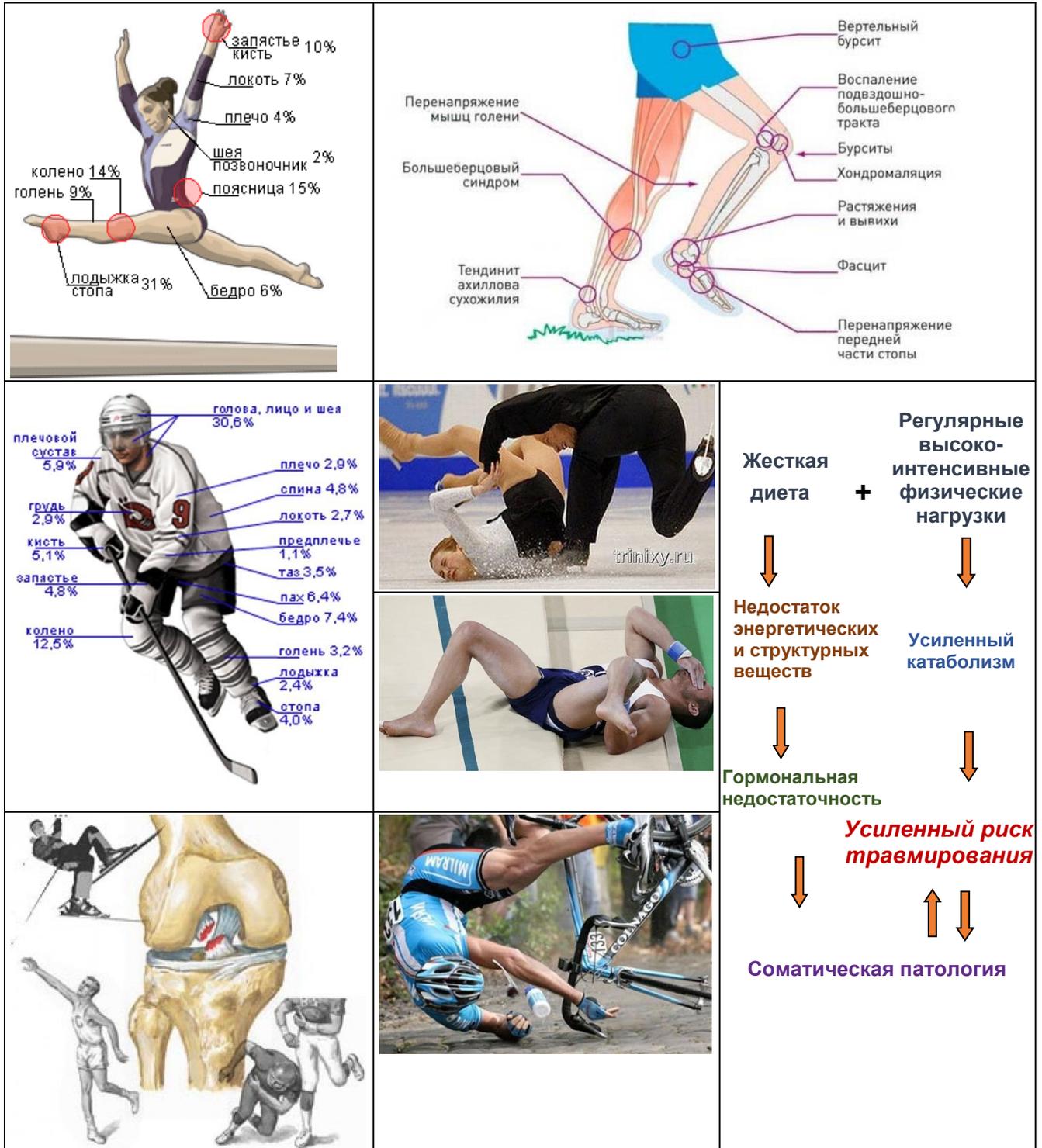


Рис. 21. Нарушение обмена Ca и спортивные травмы

Бисфосфонаты – корректоры обмена Ca

Понимание роли обмена Ca в физиологии и патологии человеческого организма, стимулирует поиски способов и средств влияния на механизмы поддержания его гомеостаза. Использование бисфосфонатов (веществ, способных связывать и переносить ионы Ca) – один из них. Основные свойства бисфосфонатов перечислены на *рис. 22*.

- **Основное** (признанное сегодня) **биологическое свойство** – коррекция обмена Са
- **Наиболее важная роль** – предупреждение резорбции костей и обызвествления мягких тканей
- В терапевтических дозах (2% р-р 5-7мг/кг в сутки) **подавляют патологическую остеокластическую резорбцию** (существенно не влияя на нормальную интенсивность ремоделирования кости)
- **Активизируют размножение остеобластов** (клеток-созидателей костной ткани), **синтез ими коллагена и остеоида** (структурных компонентов костного матрикса)
- **Не увеличивают пул остеобластов при выраженной депрессии остеокластов** (клеток, разрушающих кость) предупреждая чрезмерное образование костной ткани
- **Нормализуют костеобразование** (при лечении бисфосфонатами) только **в зонах резорбции** кости, блокируя действие остеокластов

Рис. 22. Свойства бисфосфонатов

Способность бисфосфонатов связывать Са **предупреждает гиперкоагуляцию крови, секрецию** тучными клетками и базофилами **гистамина** (тканевой *медиатор боли* и стимулятор *выхода жидкости* из кровеносного русла) в очаге поражения, **способствует улучшению микроциркуляции** в органах и тканях, обуславливает **противоотечный и обезболивающий эффекты, снимает вертеброгенные болевые синдромы** (влияние на активность кальциевого насоса в нейрональных синаптических мембранах) (рис. 23).

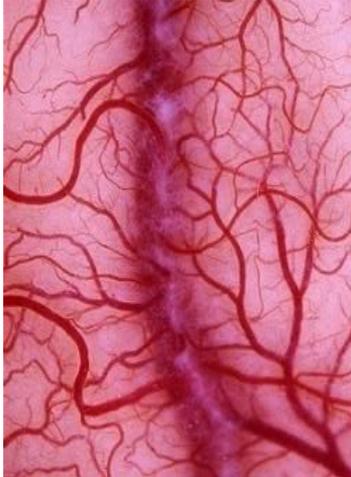
 <p>Предупреждение гиперкоагуляции</p>	 <p>Блокада секреции гистамина</p>
	 <p>Схема строения химического синапса</p>

Рис. 23. Эффекты действия бисфосфонатов
Итак, суммарный эффект влияния бисфосфонатов многогранен (рис. 24).

<ul style="list-style-type: none"> • Нормализация обмена Са • Блокирование рассасывания кости • Увеличение минеральной плотности, восстановление структур костной и хрящевой тканей • Выведение солей и предупреждение их отложения в тканях • Влияние на свёртываемость крови • Противоотёчное действие • Обезболивающее действие • Антиаллергенное действие 	<ul style="list-style-type: none"> • Противовоспалительное действие • Нормализация гормонального обмена • Стабилизация клеточных мембран и обеспечение устойчивости клеток к повреждениям • Увеличение окисления жирных кислот и аминокислот • Влияние на ферментативные процессы • Антиоксидантное действие • Детоксикационное действие
---	--

Рис. 24. Многогранность влияния бисфосфонатов

По своей структуре бисфосфонаты делятся на **азотсодержащие** (ибандроновая кислота, ибандронат натрия, золендроновая кислота, алендронат натрия) и **безазотистые (простые)** – клодронат, этидронат натрия, тилудронат натрия) (рис. 25).

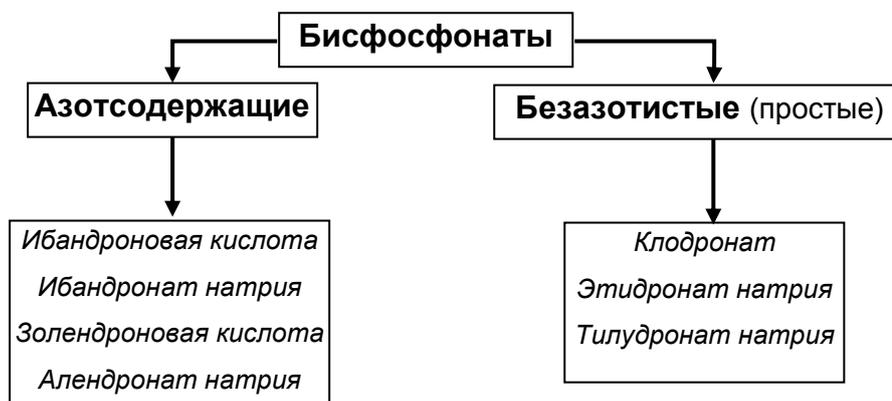


Рис. 25. Классификация бисфосфонатов

Бисфосфонаты – сильнодействующие препараты с обширным спектром влияния. Поэтому инъекционное и пероральное их применение, как и режим приёма, определяются только врачом. При несоблюдении инструкции применения (перорального приёма или внутривенного введения) бисфосфонаты **опасны для здоровья**, т.к. обладают массой **побочных эффектов**, которые зависят от пути введения (рис. 26).

	<p>При пероральном применении:</p> <ul style="list-style-type: none"> • воспалительные изменения слизистой оболочки в органах ЖКТ; • язвы пищевода и желудка; • диспепсия, запор, диарея.
	<p>При внутривенном введении:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипокальциемия; • интоксикация (общее недомогание, слабость, тошнота); • остеонекроз челюстей; • токсическое влияние на почки, острая почечная недостаточность (ОПН); • затруднение при глотании; • боль в мышцах, суставах, костях, судороги, скованность суставов; • лихорадка; • воспаление конъюнктивы и сосудов глаза, помутнение стекловидного тела; • повышенная потливость, кожный зуд, сыпь, отек Квинке.

Рис. 26. Побочные эффекты лечения бисфосфонатами

Среди болезней, сопровождающихся разрушением костной ткани, существенное место занимает **онкопатология**. Как известно, первичные опухоли определённой локализации, как и метастатическое поражение костей, сопровождаются их резорбцией и развитием гиперкальциемии, что обуславливает необходимость применения бисфосфонатов – ингибиторов указанных процессов, несмотря на множество нежелательных побочных эффектов (рис. 27).

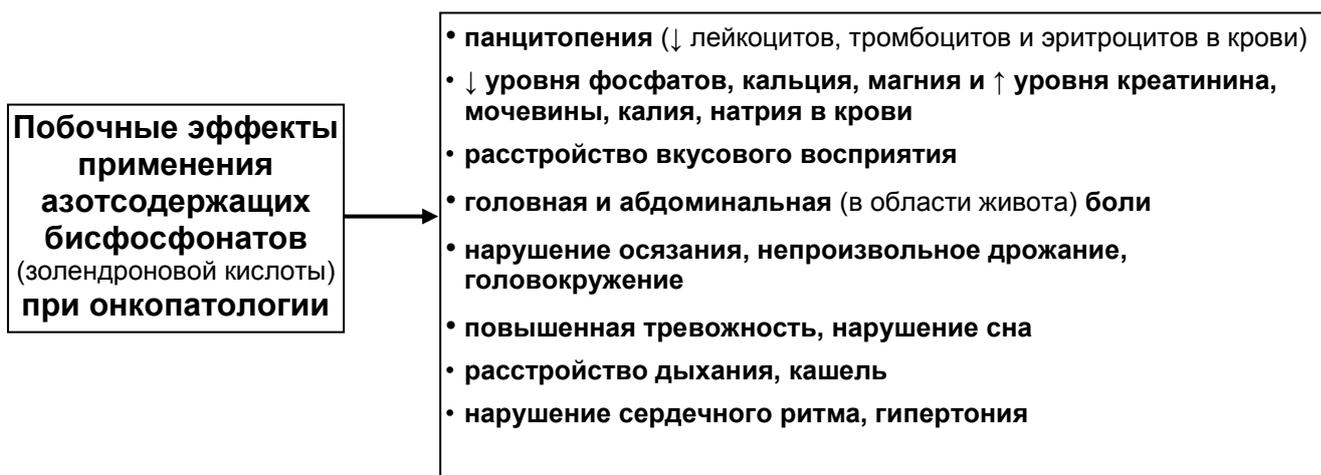


Рис. 27. Побочные эффекты лечения онкопатологии бисфосфонатами

Кроме этого **жесткие правила приёма** пероральных препаратов бисфосфонатов, обусловленные **плохой их всасываемостью в ЖКТ и побочными эффектами**, создают неудобства и ограничения относительно некоторого контингента больных (например, лежачих) (рис. 28).

	<ul style="list-style-type: none"> • Приём натошак • Запивание исключительно водой и в большом количестве • Длительное вертикальное положение тела после приёма препарата (<i>для исключения прилипания препарата к стенке пищевода или желудка</i>) • Большой интервал между приёмом препарата и принятием пищи (<i>из-за хелатирующих свойств препаратов</i>) • Осторожность при сочетании с определёнными пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (<i>Ca, Fe, НПВП...</i>)
<p>Главное противопоказание применения бисфосфонатов при остеопорозе – почечная недостаточность (т.к. в организме они не метаболизируются и выводятся с мочой в неизменённом виде).</p>	

Рис. 28. Правила приёма бисфосфонатов

Преимущества бисфосфонатов относительно естественных регуляторов клеточного обмена Ca (неорганических бисфосфатов, образующихся при энергетическом обмене) приведены на *рис. 29*.

<p>Преимущества бисфосфонатов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Устойчивость к спонтанному и ферментативному гидролизу (вследствие отсутствия разрушающих ферментов в организме); • Получение необходимого Ca-регулирующего эффекта при применении небольших доз (экономичность); • Лучшая всасываемость через кожу (3-5%) против ЖКТ (0,5-1%) (служит обоснованием разработки форм препарата, вводимого через кожу); • Пролонгированный лечебный эффект после однократного приема (при чрескожном введении терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 24-36 часов; при пероральном – пик концентрации в крови через 3-5 часов, полное выведение через 10 - 12 часов); • Создание депо бисфосфонатов (продление лечебного действия)
--	---

Рис. 29. Преимущества бисфосфонатов перед неорганическими бисфосфатами

Таким образом, **создание и применение косметических продуктов, содержащих бисфосфонаты, оправдано биологически:**

- **лучшее всасывание через кожу** (3-5 % относительно 0,5-1 % через ЖКТ);
- **отсутствие вышеперечисленных побочных эффектов.**

В этом ключе интересна связь между обменом Ca и глюкозы в организме, что позволяет рекомендовать косметические продукты с бисфосфонатами сладкоежкам (*рис. 30*).



Рис. 30. Взаимосвязь обмена Са и глюкозы

Так, после употребления пищи, богатой углеводами, содержание глюкозы в крови резко возрастает. Это стимулирует выработку гормона поджелудочной железы – инсулина для утилизации глюкозы. Клеточные инсулиновые рецепторы, реагируя на поступающий сигнал, индуцируют поглощение глюкозы, для энергетического и пластического внутриклеточного обмена. Такие рецепторы есть на **остеобластах** (клетках костной ткани, синтезирующих её компоненты). Производимый последними неколлагеновый белок матрикса **остеокальцин**, связывающий Са, активируется путём отщепления CO_2 , что влечёт за собой закисление костного матрикса и активацию **остеокластов** (клеток, разрушающих кость). При резорбции (разрушении) кости, высвобождающийся Са поступает в кровь, приводя к избыточной его концентрации (гиперкальциемии) и последующему отложению солей в мягких тканях – **кальцинозу**. Таким образом, пристрастие к сладкому в числе негативных последствий имеет развитие остеопороза и кальциноза мягких тканей.

Вместе с тем, активированный остеокальцин, часть которого поступает в кровоток, также стимулирует секрецию инсулина, что способствует нормализации содержания глюкозы в крови. Однако, при постоянном переедании сладкого возникает **хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия**, клеточные инсулиновые рецепторы постепенно атрофируются, что блокирует усвоение глюкозы и активацию клеток (см. рис. 30).

Эффективность и нетоксичность местного применения бисфосфонатов (в составе мазей, кремов, гелей) подтверждена множеством экспериментальных и клинических испытаний. Такое использование бисфосфонатов, рекомендовано как эффективный метод комплексной терапии **болезней опорно-двигательного аппарата: бурситов, артритов, тендинитов** (воспаления сухожилий), **остеохондроза, механических повреждений** (ушибов, вывихов, растяжений), **отложения солей, остеопороза** (рис. 31). Использование **в комплексной терапии остеохондроза, отложения солей, остеопороза** позволяет достичь стойкого положительного эффекта.

	<p>Применение в составе комплексной терапии болезней опорно-двигательного аппарата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • бурситов • артритов • тендинитов (воспаления сухожилий) • остеохондроза • механических повреждений (ушибов, вывихов, растяжений) • отложения солей • остеопороза
---	--

Рис. 31. Рекомендации по применению продукции «Рефарм» с бисфосфонатами

Все, представленные нами продукты, разработаны **на натуральной основе**. Их преимущества перечислены на **рис.32**.

	<p>Плюсы разработанных средств:</p> <ul style="list-style-type: none"> • натуральная основа • отсутствие побочных эффектов, возникающих при приеме таблетированных или инъекционных форм • допустимость длительного использования как лечебных, так и профилактических средств • удобство и простая схема применения: нанесение крема 2 р. в день перерыв через 2 месяца (при длительном использовании); • демократичная цена • улучшение качества жизни больного • обширная сфера применения • успешные тестирование и клинические испытания
---	--

Рис. 32. Преимущества средств с бисфосфонатами фирмы «Рефарм»

Следует отметить, что кремы с бисфосфонатами, созданные компанией «РЕФАРМ», уже успели получить позитивную оценку пользователей.

Новой разработкой компании «РЕФАРМ» стала серия продуктов, в состав которых кроме бисфосфонатов были введены **пептиды** (рис. 33).



Рис. 33. Образцы продуктов пептидной серии

Пептиды – природные либо синтезированные короткие цепи аминокислот, соединённых пептидной (амидной) связью, лиганды опиоидных рецепторов. Они обладают широким спектром регуляторных влияний, высокой избирательностью и эффективностью низкодозовых воздействий, отсутствием эффекта накопления и токсичности. Свойства пептидов определяются их аминокислотным составом, последовательностью аминокислот в цепочке и пространственной конфигурацией при формировании молекулы (рис. 34).

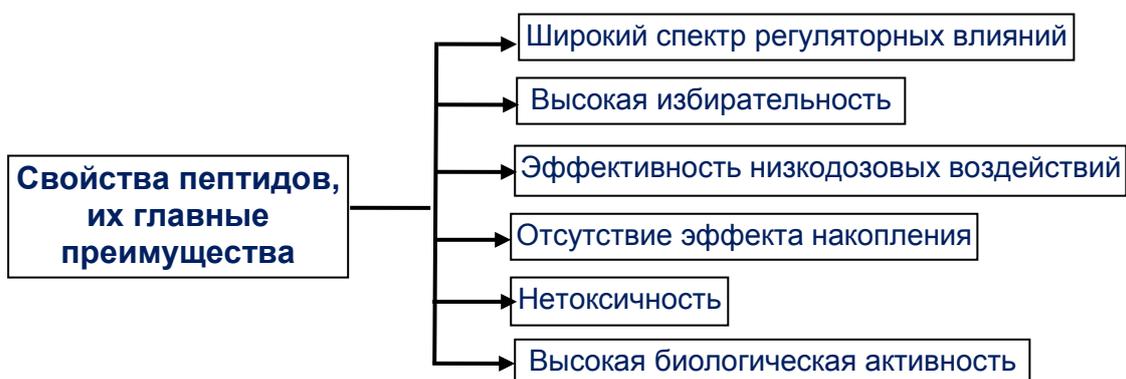


Рис. 34. Характеристика пептидов

Регуляторные пептиды в организме человека представлены гормонами, нейромедиаторами, нейромодуляторами. Наиболее значимы среди них **опиоидные пептиды** (энкефалины, эндорфины, динорфины, казоморфины, дельторфины, дерморфины), реализующие своё влияние через различные типы **опиатных рецепторов** в органах и структурах, что обуславливает разнообразие ответных эффектов (рис. 35).

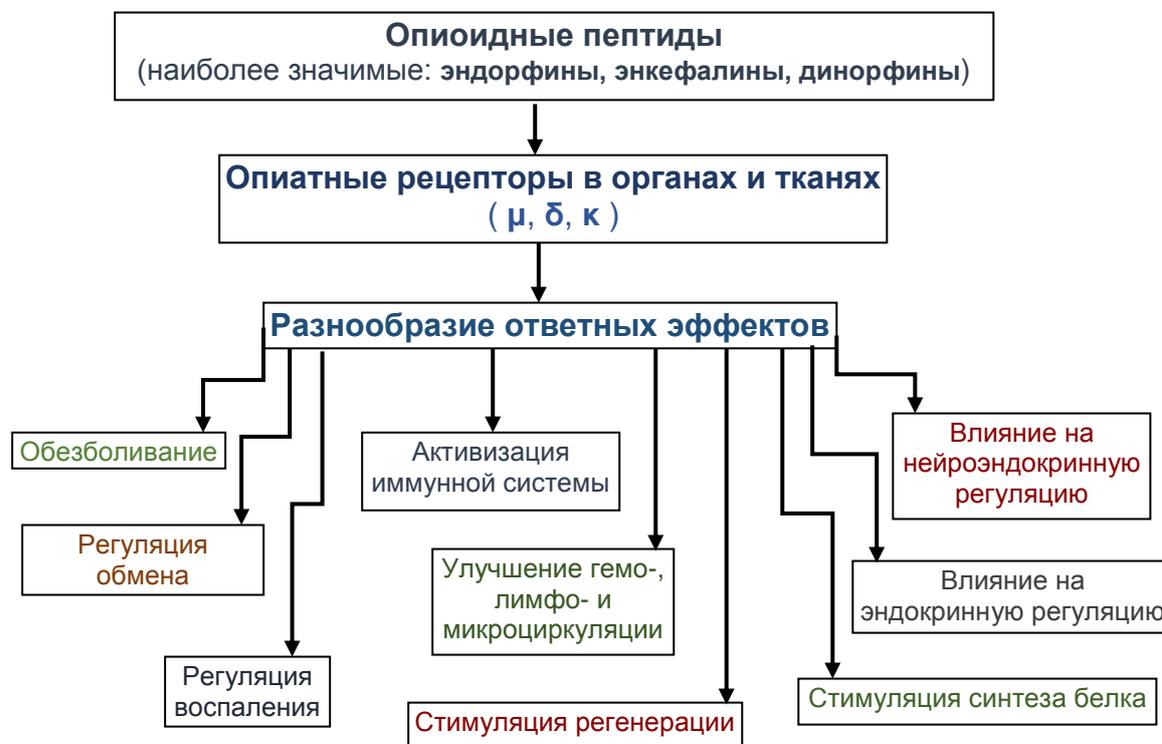


Рис. 35. Действие регуляторных пептидов

Опиоидные пептиды и их синтетические аналоги (например, даларгин) обладают **разнонаправленным сочетанным эффектом** обезболивания, активизации иммунной системы, регуляции действия её различных звеньев, позитивного влияния на гемо-, лимфо- и микроциркуляцию тканей и органов, стимуляции регенераторных процессов, синтеза белка, модулирующего действия на процессы воспаления, обмена катехоламинов (физиологически активные вещества), эндокринную и нейроэндокринную регуляцию (см.рис. 35).

Разнообразие эффектов опиоидных пептидов объясняют не только неоднородностью опиатных рецепторов и их широким представительством в различных органах и тканях (коже в том числе), но и возможностью индуцировать высвобождение других биологически активных веществ (регуляторных пептидов, в частности).

Следует отметить, что **эффективность проникновения** пептидов через структурные барьеры между тканями и кровью (гистогематические) зависит от **плотности капиллярной сети** в структурах, через которые вводится в организм пептид. **Кожа** в этом отношении является **перспективным органом интервенции**, благодаря чрезвычайно развитой кровеносной и лимфатической системе, наличию клеток иммунной и нейроэндокринной систем (рис. 36).



Рис. 36. Особенности проникновения пептидов в ткани

Пептиды могут быть высоко эффективны при лечении множества заболеваний (кожи в том числе) и корригирующих косметических процедурах.

Достоинства косметических продуктов с пептидами представлены на *рис. 37*.



Рис. 37. Преимущества продуктов с пептидами

Опиатные рецепторы обнаружены в большинстве органов и тканей, что создаёт широкие перспективы для использования пептидов в медицине, косметологии, спорте, для повышения потенциальных возможностей организма. Сочетание бисфосфонатов с пептидами в составе новых продуктов компании «РЕФАРМ», как и применение их **различных количественных комбинаций**, привело не только к **повышению эффективности базовых продуктов с бисфосфонатами** (усилению и ускорению эффекта), но и к **появлению новых свойств**, что расширило сферу их применения (*рис. 38*).

Бисфосфонат + гексапептид

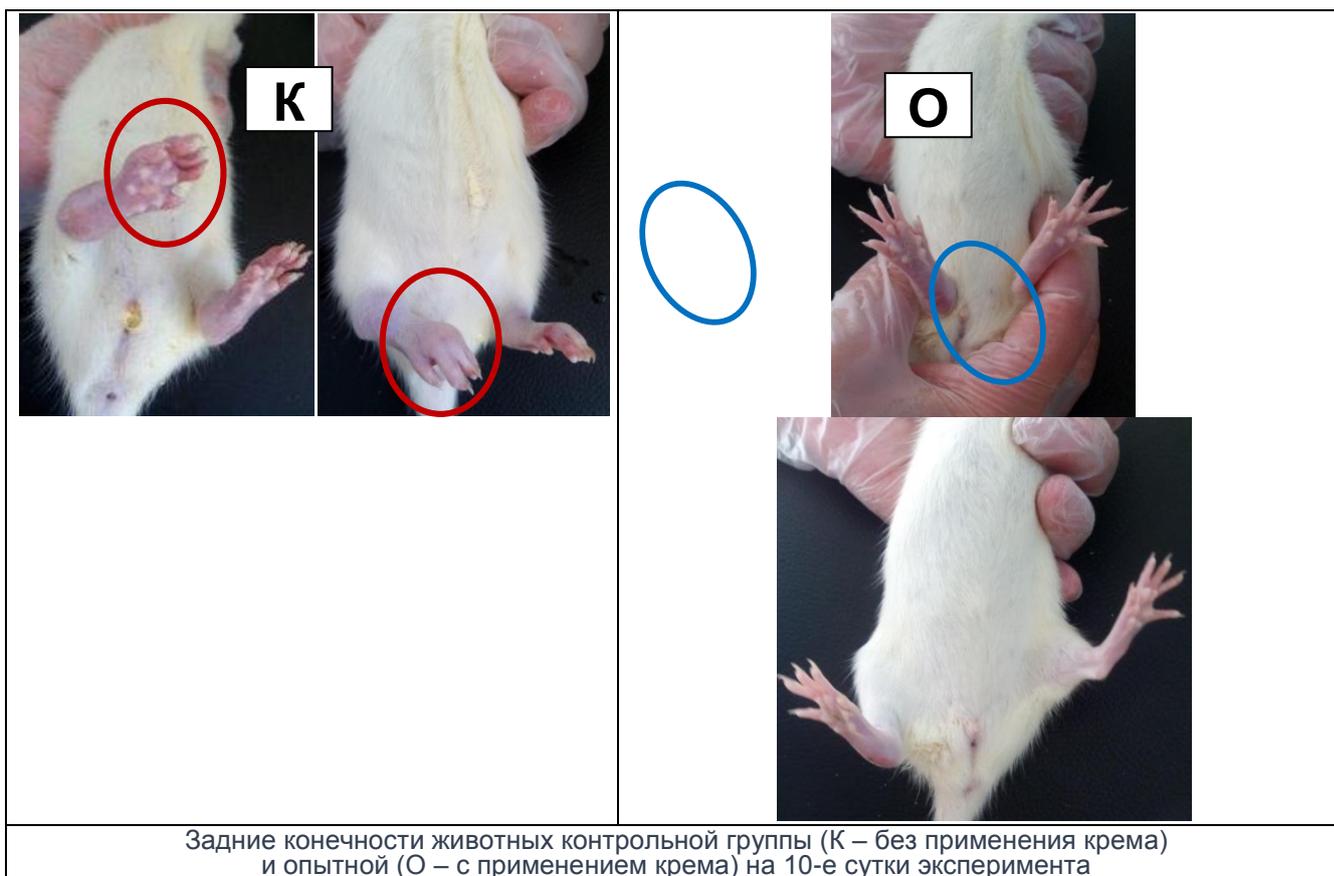


Бисфосфонат + пептидный комплекс в разной концентрации



Рис. 38. Примеры кремов спортивной серии, содержащих комбинацию бисфосфонатов с пептидами

Результаты доклинических исследований фармакологической активности крема «КСИКРЕМ® ФОРТЕ» в АНО «ИМБИИТ» показали выраженное противоотечное, противовоспалительное и обезболивающее его действие (рис. 39). При моделировании адъювант-индуцированного артрита на животных его применение повышало выносливость и приводило к обезболиванию через 1-20 минут, а прекращение применения не сопровождалось синдромом отмены.



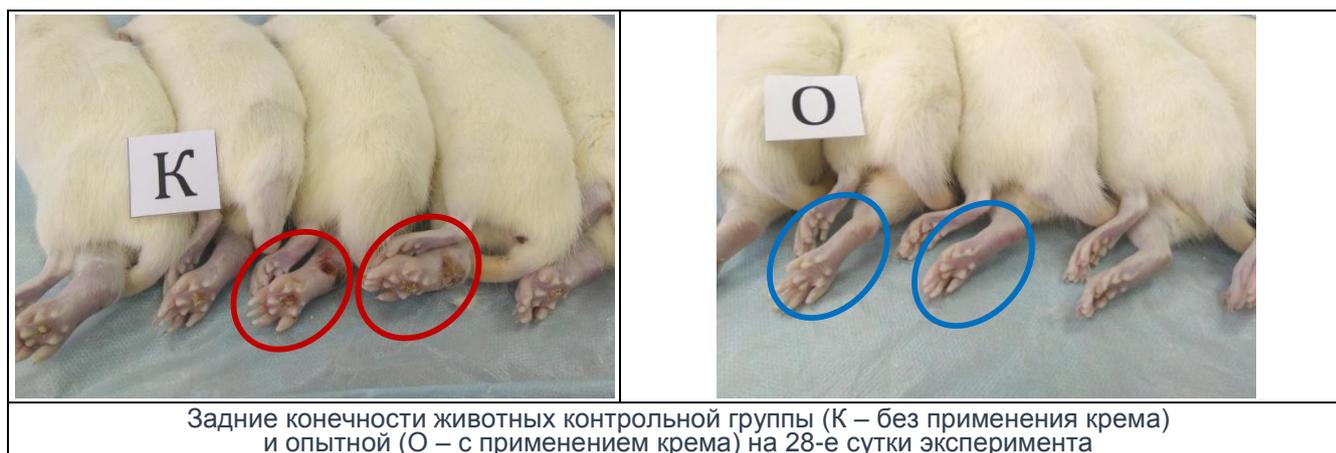


Рис. 39. Противовоспалительный эффект крема «КСИКРЕМ® ФОРТЕ» в эксперименте при адъювант-индуцированном артрите:

выраженные проявления патологии у животных контрольной группы (выделены красными овалами) по сравнению с незначительными (обведены синими овалами) у опытной.

Перспективность применения разработанных косметических препаратов с комбинациями бисфосфоната и пептидов в разных областях человеческой деятельности (включая медицину, спорт, косметологию) и в разные возрастные периоды обусловлена сведениями о влиянии бисфосфонатов и пептидов на внутри- и внеклеточные регуляторные процессы (в том числе и на опухолевый рост) (рис. 40).



Компонент	Эффект
Бисфосфонат	<ul style="list-style-type: none"> • непосредственное влияние на клетки остеосаркомы – разрушение взаимосвязи факторов внутриклеточной микросреды, определяющих численность остеокластов и регулирующих их функцию и ремоделирование внутриклеточного матрикса, что определяет реакцию опухоли на химиотерапию; • антипролиферативный / антидиссеминационный эффект – торможение сращения опухолевых клеток с матриксом костей и подавление матриксных ферментов (металлопротеиназ), используемых опухолевыми клетками для внедрения в ткани и образования метастазов; • антиангиогенный эффект – предупреждение новообразования гемососудов из-за снижения секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (bFGF);

	<ul style="list-style-type: none"> • стимуляция продукции цитокинов (регуляторных факторов межклеточного взаимодействия) макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками.
Пептиды	<ul style="list-style-type: none"> • модулирующее влияние на регуляторные системы (иммунную и нейроэндокринную) при трансформации клеток в опухолевые; • выраженное протективное действие при канцерогенезе – повышение защитных функций организма; • антимутагенная и репаративная активность (относительно ДНК)

Рис. 40. Влияние основных действующих компонентов крема «КСИКРЕМ® ФОРТЕ» на опухолевый рост

Учитывая изложенное, перспективными направлениями применения крема «КСИКРЕМ® ФОРТЕ» (имеет международный антидопинговый сертификат (см. рис. 38)) при комплексной терапии определенных заболеваний могут быть ортопедическая онкология, реконструктивная ортопедия, гериатрия, геронтология, косметология (кроме широкого использования для нужд спортивной медицины) (рис. 41).

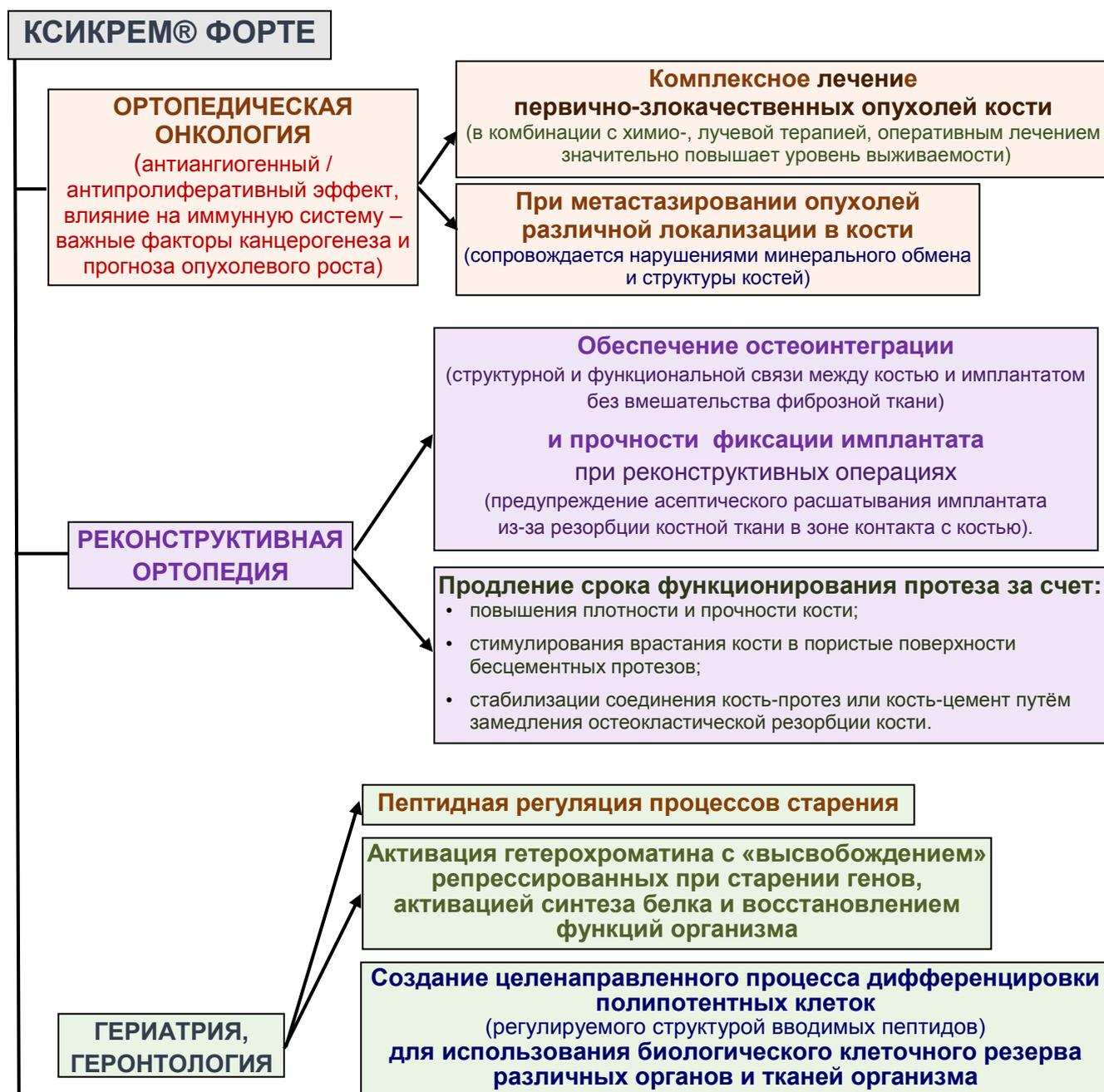




Рис. 41. Некоторые перспективы применения крема для тела «КСИКРЕМ® ФОРТЕ»

Итак, основными областями применения кремов компании «РЕФАРМ» с комплексом бисфосфоната и пептидов следует считать спортивную медицину, ортопедию и травматологию, онкологию, гериатрию и геронтологию, дерматологию и косметологию. Эти кремы должны быть эффективны в составе комплексной терапии при заболеваниях органов и систем, сопровождающихся воспалением, нарушением крово-, лимфообращения и микроциркуляции, патологией иммунной, эндокринной и нейроэндокринной регуляции, метаболическими расстройствами, оксидативным стрессом. Их целесообразно использовать как местно действующее *противовоспалительное, обезболивающее, противоотёчное* средство, *регулирующее внутриклеточный кальциевый обмен*, а также для профилактики и лечения **кальцинозов** кожи, подкожных тканей и суставов, **укрепления структур опорно-двигательного аппарата, омоложения** кожи (рис. 42).



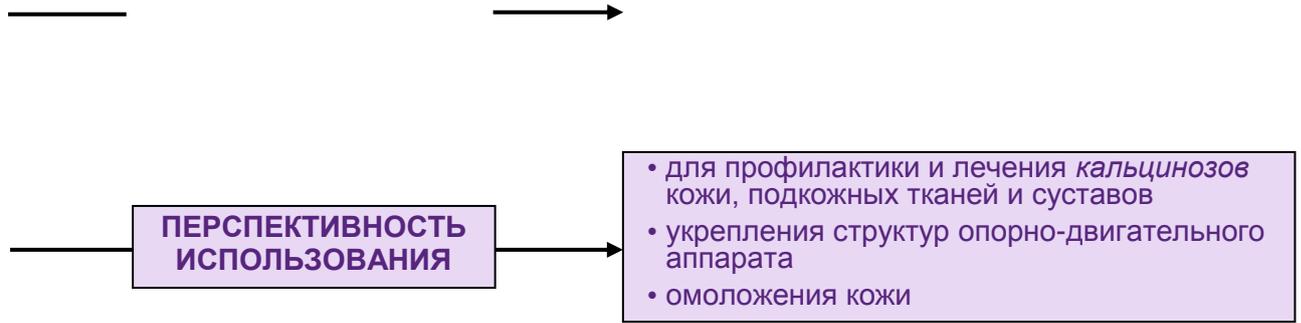


Рис. 42. Рекомендации по применению кремов для тела с бисфосфонатом и пептидами

Примеры косметической продукции компании «РЕФАРМ» серии «Бьюти» (beauty) представлены на *рис. 43*.



Рис. 43. Косметические средства серии «Бьюти»

Средства указанной серии (равно как и всех других серий) созданы на натуральной основе (рис. 44). Кроме натуральных фитопродуктов (растительных экстрактов, отваров, масел) и витаминов они содержат бисфосфонаты, пептиды и гиалуронат Na (см. рис.44). Последний, как гидрофил, присоединяет и удерживает воду, насыщая ею кожу в отличие от силикона, создающего поверхностную плёнку для удерживания влаги (а вместе с нею ощущение недышащей кожи). Пептиды улучшают гемо- и микроциркуляцию, усиливают лимфодренаж и регенерацию кожи, способствуя её омоложению. Кремы не содержат коллагена, обычно играющего роль ядра обызвествления, что в определённых условиях может повлечь возникновение кальциноза кожи (отложение солей Ca). Наличие же в их составе бисфосфонатов не только препятствует образованию кристаллов Ca, но и регулирует активность клеток кожи, способствуя её обновлению и омоложению. Нежная текстура крема обеспечивает лёгкость его нанесения и быстроту впитывания.



Рис. 44. Преимущества косметики серии «Бьюти» компании «Рефарм»

Организации, участвовавшие в тестировании и испытаниях препаратов «Рефарм»

- НИИ стоматологии МИНЗДРАВМЕДПРОМа РФ
- Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова
- Московский медицинский стоматологический институт им. Н.А.Семашко

- Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ
- 10 поликлиника ВМФ
- Республиканская КБ №2 МИНЗДРАВМЕДПРОМа РФ
- ЦИТО имени Н.Н.Приорова
- Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
- НИИ педиатрии РАМН
- НИИ пульмонологии МИНЗДРАВМЕДПРОМа РФ
- РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН
- Институт красоты (Испытательный лабораторный центр)
- Российский НЦ восстановительной медицины и курортологии
- АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий»